

Der primäre Hyperparathyreoidismus in der Beckenkammbiopsie:

Beziehungen zwischen
histologischen Befunden
Epithelkörperchenveränderungen,
biochemischem und klinischem
Krankheitsbild

Manfred Bauer

1982

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn und aus der Abteilung
Hämatomorphologie, Institut für Hämatologie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München
Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt

Der primäre Hyperparathyreoidismus in der Beckenkamm-
biopsie:

Beziehungen zwischen histologischen Befunden,
Epithelkörperchenveränderungen, biochemischem
und klinischem Krankheitsbild.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Bauer
aus
München

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.R.Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.Buchborn

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1982



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	3
1. <u>Historie</u>	3
2. <u>Häufigkeit und Lokalisation der Knochenveränderungen beim primären Hyperparathyreoidismus</u>	5
2.1. Häufigkeit des p HPT nach klinischen und biochemischen Befunden	5
2.2. Radiologische Befunde am Skelett	7
2.2.1. Häufigkeit und Lokalisation	7
2.2.2. Formen und Entwicklung	8
2.2.3. Diagnostische Wertigkeit der röntgenologischen Veränderungen am Skelett	15
2.2.4. Szintigraphie	16
3. <u>Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen</u>	17
4. <u>Das histologische Bild der Ostitis fibrosa generalisata cystica</u>	20
4.1. Die Beckenkammbiopsie	20
4.2. Die Beurteilung des p HPT aus der Knochenbiopsie	21
4.2.1. Häufigkeit der Ostitis fibrosa generalisata	21
4.2.2. Lokalisation der Knochenveränderungen	22
4.2.3. Die histobiopsischen Beurteilungskriterien des p HPT	22
4.2.4. Zur Beziehung von histologischen Knochenveränderungen und klinischen Befunden	30
4.2.5. Beziehungen zwischen knochenbiopsischen Befunden am Skelett und an den Epithelkörperchen	33
Zusammenfassung	37
C. Material und Methodik	42
1.1. <u>Patientengut</u>	42
1.2. <u>Referenzkollektiv</u>	46

<u>2.</u>	<u>Histobiopsie</u>	46
2.1.	Biopsietechnik	46
2.2.	Histologische Aufarbeitung	46
<u>3.</u>	<u>Morphometrie</u>	47
<u>4.</u>	<u>Aufstellung der verwertbaren klinischen und histologischen Parameter</u>	48
4.1.	Klinische Parameter	48
4.2.	Befunde an den Nebenschilddrüsen	48
4.3.	Histologische Parameter (Knochen)	49
4.4.	Rechnerisch ermittelte Strukturwerte	51
<u>5.</u>	<u>Statistische Methodik</u>	54
<u>6.</u>	<u>Datenerfassung</u>	54
<u>7.</u>	<u>Darstellung und Beurteilung der histologischen Parameter</u>	56
D.	Ergebnisse	58
<u>1.</u>	<u>Klinische Daten insgesamt und in den einzelnen Gruppen</u>	58
1.1.	Alters - und Geschlechtsverteilung	58
1.1.1.	Geschlechtsverteilung	58
1.1.2.	Altersverteilung	62
1.2.	Krankheitsdauer	66
1.3.	Symptome bei p HPT	66
1.4.	Röntgenologische Veränderungen	80
1.4.1.	Thorax	88
1.4.2.	Skelett - Stamm	94
1.4.3.	Skelett - Extremitäten	103
1.4.4.	Magen - Darm - Trakt	110
1.4.5.	Niere	114
1.5.	Blutbildveränderungen	119
1.6.	Blutchemieveränderungen	126

	Seite
1.7. Urinwerte	149
1.8. Therapie	154
<u>2. Nebenschilddrüsenbefunde insgesamt und in den einzelnen Patientengruppen</u>	155
2.1. Operationshäufigkeit	155
2.2. Lokalisation	157
2.2.1. Klinischer Symptomenkreis	157
2.2.2. Tumorgruppen	158
2.2.3. Nach histologischen Parametern aus- gewählte Gruppen	158
2.3. Tumorarten und ihre Häufigkeit in einzelnen Gruppen	159
2.3.1 Klinischer Symptomenkreis	159
2.3.2. Die nach histologischen Kriterien aus- gewählten Patientengruppen	160
2.4. Tumorhistologie	161
<u>3. Histologische Veränderungen insgesamt und in den einzelnen Patientengruppen</u>	162
3.1. Aussagekraft der Beckenkammbiopsie im eigenen Patientengut	162
3.2. Histologische Charakterisierung und Ver- gleich der einzelnen klinischen Patienten- gruppen	164
3.2.1. Tabellarische Darstellung der histologischen Veränderungen im Gesamtkollektiv	164
3.2.2. Tumorgruppen	174
3.2.2.1. Operativ gesicherte Fälle	174
3.2.3. Klinischer Symptomenkreis	201
3.2.4. Darstellung histologischer Parameter in den nach histologischen Kriterien erstellten Patientengruppen	230
E. Diskussion	253
F. Zusammenfassung	259
G. Literaturverzeichnis	263

A. Einleitung

=====

Art und Ausmaß der Knochenveränderungen des p HPT lassen sich auch nach neueren Erkenntnissen noch nicht vollständig mit der biochemisch, klinisch und pathologisch-anatomisch weitgehend geklärten Pathogenese dieser Krankheit in Einklang bringen.

Die Skelettveränderungen können unterschiedliche Erscheinungsformen aufweisen. Sie können fortschreiten oder stationär bleiben.

Auch im Falle einer spontanen biochemischen Remission können sie der typischen Ostitis fibrosa generalisata entsprechen (100) .

Aber auch das Umgekehrte - typisches biochemisches Krankheitsbild mit minimalen Knochenveränderungen - kommt vor (26) .

Die Krankheitserscheinungen des p HPT sind insgesamt ausgesprochen variabel. Das Spektrum reicht von relativ blanden Formen, bei denen die Hyperkalzämie oft nur geringgradig ist, bis zu Fällen mit akut lebensbedrohlichen Hyperkalzämien (119) .

Bradshaw (25) nennt diese Krankheit deshalb "The syphilis of the endocrine system ".

Problematisch sind vor allem laborchemische Grenzfälle, bei denen oft nur die quantitative Erfassung der osteozytären Reaktion diagnostisch weiterhilft (20) .

Nach der Bedeutung der bioptischen Diagnose der klassischen Ostitis fibrosa generalisata (von Recklinghausen) innerhalb der gegenwärtigen Diagnostik des HPT zu fragen, war daher die Aufgabe dieser Untersuchung.

Hierzu sollen die folgenden Wege beschriftet werden :

1. Überprüfung der Häufigkeit von Veränderungen in der Beckenkammbiopsie bei p HPT
2. Untersuchung der Art und Ausprägung dieser Veränderungen

3. Untersuchung der Beziehungen charakteristischer
histologischer Veränderungen zur Klinik, Biochemie
und pathologischen Anatomie dieser Krankheit.

B. Literaturübersicht

=====

1. Historie

Beim sog. Engel-von Recklinghausen ' Syndrom oder der Osteopathia fibrosa cystica generalisata von Recklinghausen handelt es sich um eine hormonell bedingte Störung der Kalziumhomöostase des Körpers bei gleichzeitig gesteigertem Knochenum- bzw. -abbau infolge eines p HPT (176) . Die Knochenveränderungen wurden zuerst 1838 von Robert Forieip (75), einem Lehrer Virchows und 1864 von Gerhard Engel (67) beschrieben. In den Jahren 1890/91 erfolgte schließlich eine grundlegende Bearbeitung und Darstellung des gesamten Krankheitskomplexes durch den Pathologen Daniel Friedrich von Recklinghausen (121), (168). Zunächst wurden die von verschiedenen Pathologen beobachteten tumorösen Vergrößerungen der Parathyreoideae beim p HPT als Folge der Knochenveränderungen angesehen (6), (70), (128).

Obwohl Erdheim bereits 1906 eine Beziehung zwischen Nebenschilddrüsenfunktion und Knochenveränderungen erwog (69), wurde obige Ansicht erst revidiert, als Mandl 1926 durch Exstirpation eines Epithelkörperchentumors einen Fall von Morbus Recklinghausen heilen konnte (127).

Dadurch wurde die kausale Bedeutung der Nebenschilddrüsen für die Knochenkrankheit festgestellt.

Das Parathormon als eigenes Hormon der Epithelkörperchen ist 1925 von Collip (13), (39) und unabhängig davon im gleichen Jahr von Hansen (13) entdeckt worden.

Die primäre Hyperplasie der wasserhellen Zellen als Ursache eines p HPT wurde zuerst 1934 von Albright und Mitarbeitern beschrieben (3).

Seit den ersten Berichten von Albright (4) unterscheidet man zwischen p HPT mit und ohne Knochenveränderungen. Als Erklärung dieses Unterschiedes wurde negative Kalziumkörperbilanz bei Fällen mit Skeletterkrankung, ausgeglichene Bilanz bei solchen ohne angenommen, verursacht durch unterschiedliche orale Kalziumaufnahme (201).

1959 hat Dent (50), (51) diese Annahme statistisch widerlegt.

Er nämlich fand keine Beziehung zwischen Kalziumzufuhr mit der Nahrung und Skelettmanifestation und erwog seinerseits die Existenz eines besonderen, die Osteoklasten primär stimulierenden Hormons der Epithelkörperchen (17), (50), (51). Die Reindarstellung des Parathormons gelang Rasmussen und seinen Mitarbeitern 1964 (167), nachdem es von ihm und Craig erstmals erfolgreich isoliert werden konnte (167), (164), (166).

In einer 1973 veröffentlichten Studie berichteten Genant und Mitarbeiter (87) von 68 Fällen mit p HPT, daß in 52% der Untersuchten Nebenschilddrüsenadenom und -hyperplasie gemischt vorlagen.

Im Laufe der historischen Entwicklung konnte somit zunächst die organische und später auch die biochemische Ursache der Ostitis fibrosa generalisata aufgeklärt werden.

Diese Aufklärung hat uns jedoch ein neues Problem beschert: die Inkongruenz zwischen der biochemischen Krankheit und ihren Erscheinungen am Knochensystem.

2. Häufigkeit und Lokalisation der Knochenveränderungen beim primären Hyperparathyreoidismus

2.1. Häufigkeit des p HPT nach klinischen und biochemischen Befunden

Während Dambacher (45) aufgrund von klinischen Fallstatistiken eine Häufigkeit des p HPT von 1 pro 100.000 Einwohnern annimmt, wird heute durch Einbeziehung der Serumkalziumbestimmung in die Diagnostik ein Vorkommen des p HPT in 2,5 Fällen pro 1000 Erwachsene ernsthaft diskutiert (30).

Mit der zunehmenden Häufigkeit routinemäßiger Serumkalzium- und Parathormonbestimmungen wird mit einer steigenden Rate von "biochemischen" Krankheitsfällen zu rechnen sein (30). In einer 1976 veröffentlichten Arbeit hat Christensson eine Hyperkalzämiehäufigkeit in der schwedischen Bevölkerung (Serumkalziumwert $\geq 2,70$ mmol/l) von 0,6% festgestellt, überwiegend ausgelöst durch einen p HPT (38).

Jaffe (107) konnte keinen Einfluß rassischer, nahrungsbedingter oder geographischer Faktoren auf die Häufigkeit des p HPT feststellen.

Die von den meisten Autoren (38), (44), (80), (87) beschriebenen Patienten gehören dem Altersbereich von etwa 20 bis 80 Jahren an, mit einem Durchschnitt von ungefähr 50 Jahren.

Wie aus den Veröffentlichungen von Czitober (44), Friedman (80), Kleerekoper (114), Genant (86), Christensson (38) und Meunier (140) hervorgeht, ist der p HPT bei der Frau im Durchschnitt mindestens 1,5 bis 2 mal so häufig wie beim Mann. Allerdings, vor der Pubertät und beim Epithelkörperchenkarzinom ist dieser Unterschied nicht vorhanden (104), (112), (156), (177), (201).

Nach Hey und Seim (101) und Bjernul et al. (18) verteilen sich bei Kindern die pathologisch-anatomischen Befunde an den Nebenschilddrüsen wie bei Erwachsenen; die Geschlechtsverteilung ist jedoch ausgeglichen.

Diesen Schluß läßt auch die von Norris 1974 veröffentlichte

Sammelstatistik zu (147).

Nach diesen Ergebnissen muß somit zwischen der Häufigkeit biochemischer Anzeichen für Epithelkörperchenüberfunktion und der klinischen Häufigkeit der Feststellung von Nebenschilddrüsenhyperplasie oder -adenomen unterschieden werden. Da es ausgeschlossen ist, in jedem Fall von ausschließlich biochemischem HPT die Epithelkörperchen zu explorieren, sind wir nicht in der Lage, die Regelmäßigkeit dieser Beziehungen zu überprüfen. Auf diese Frage wird in den folgenden Literaturkapiteln noch eingegangen werden.

2.2. Radiologische Befunde am Skelett

Es ist somit nicht Überraschend, daß die Zahlenangaben über das Vorkommen von Knochenveränderungen bei p HPT stark divergieren. Betrachten wir zunächst die Befunde in der Radiologie :

2.2.1. Häufigkeit und Lokalisation

Im Röntgenbild finden sich je nach Autor (23), (37), (44), (59), (91), (100), (95), (122), (131), (184), (188), (194) Skelettveränderungen in 7,5% bis 90% der Fälle mit p HPT. Bartsch et al. (13) fanden bei 69 untersuchten Patienten 5 Fälle mit rein ossärer Manifestation, entsprechend einem Anteil von 7% .

Aufgeschlüsselt nach Art und Lokalisation des Befundes fanden Czitober et al. (44) bei 54% von 39 Patienten Mineralverlust an der Wirbelsäule, eine subperiostale Resorption in 21% phalangeal und in 3% tibial, Acroosteolyse in 15% und in 26% der Fälle cystische Veränderungen. Genant et al. (86) fanden im Rahmen einer ähnlichen Studie bei 36% von 87 Hyperparathyreoidismuskranke an der Hand und in 21% an der Wirbelsäule Mineralverlust, in 8% phalangeal subperiostale Resorption, in 1% Knochenarrosion und Osteoklastome und in 3% Zeichen einer Osteosklerose. Silinkova-Malkova und Pacovsky fanden bei 100% von 50 Patienten mit p HPT subperiostale Resorptionen, in ca. 95% Mineralverlust, in etwa 50% Osteosklerose und Knochenverdichtungen, in ca. 70% Diploeagranulationen und in etwa 80% Osteolyseherde.

Diese doch erheblich divergierenden Angaben erklären sich nicht nur aus dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und den unterschiedlichen technischen Voraussetzungen, sondern auch aus der uneinheitlichen Bewertung der diagnostischen Kriterien (184).

2.2.2. Formen und Entwicklung

Röntgenologisch lassen sich folgende Formen der Osteodystrophie unterscheiden (97), (98), (99), (100):

- a) Eine diffuse Störung der Transformation des Knochengewebes
 - 1. mit Strukturauflockerung
 - 2. mit Strukturverdichtung
- b) Eine Transformationsstörung mit Entkalkung der Tela ossea und/oder vermehrter Resorption subperiostal oder endostal, die an gewissen Prädilektionszonen des Skelettes stärker ausgeprägt sein kann.
- c) Die klassische "Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata (von Recklinghausen)" mit cystischen oder pseudocystischen Gebilden sowie "braunen Tumoren (Riesenzelltumoren) im Knochen neben einer generalisierten Strukturveränderung.

Silinková-Malková und Pacovsky (184) fanden bei 50 Patienten eine dem zitierten Schema entsprechende Verteilung nach dem Schweregrad wie 16 zu 26 zu 8.

Die Veränderungen des Skelettes treten dem Wesen der Krankheit als einer hormonellen Dysregulation entsprechend von vorneherein generalisiert auf (61), (62), (84), (97), (98), (100), (120).

Erst in den späteren Stadien sind die bekannten, größeren, lokalsierten pathologischen Befunde im Röntgenbild erkennbar. Mit einem Anwachsen unserer Kenntnisse über die spezifischen histologischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen im Organ Knochen wurden auch die sehr unterschiedlichen morphologischen Befunde beim p HPT sowie deren Biodynamik im Röntgenbild verständlich (87), (89), (98), (107), (120).

zu a)

Eine nur gering gesteigerte Dynamik der Transformationsvorgänge im Knochen kann lange Zeit diskret ablaufen, ohne daß die Makrostruktur irgendwie gestört erscheint (97), (98), (100), (107), (120).

Der frühestmögliche röntgenologische Nachweis von Strukturauflockerungen der Spongiosa und Diaphysencompacta gelingt mit Hilfe von Weichstrahlaufnahmen der Hand, wie sie jede für Mammographie geeignete Spezialapparatur liefert (100), (120), (188), ferner durch Vergrößerungsaufnahmen mit einem Feinstfocus und die anschließende Bildanalyse mit einer Lupe (132).

Lämmle et al. (120) fanden bei einer 1977 durchgeführten Untersuchung von 44 Patienten mit p HPT in 38,5% der Fälle eine pathologische subperiostale Resorption.

Kommt ein vermehrter reaktiver Anbau von Knochengewebe mit normalem oder erhöhtem Mineralgehalt hinzu, so wird das makroskopische Röntgenbild eine generalisierte oder lokalisierte deutliche Dichtezunahme oder Spongiosklerose erkennen lassen.

Das histologisch-mikroradiographische Bild der Tela ossea zeigt nicht selten flächenhafte oder bandförmige hochmineralisierte Zonen.

In einigen Zonen verschiedener Knochen ist diese Dichtezunahme besonders deutlich ausgebildet und kann zu charakteristischen Röntgenbefunden wie der sogenannten Dreischichtung von Wirbelkörpern führen (54), (65), (86).

Herdförmige oder streifenförmige Osteosklerosen bei fast der Hälfte von 53 Patienten haben 1971 Silinková-Malková und Pacovsky mitgeteilt (184).

Die Diplöe des Schädelsknochens kann diffuse oder fleckige Verdichtungen entwickeln, die an Röntgenbefunde beim Morbus Paget erinnern (59), (72), (88), (94), (107), (145), (190).

Czitober et al. fanden entsprechende Veränderungen im Bereich des Schädeldaches bei 9 von 39 Patienten mit p HPT, entsprechend einer Häufigkeit von 23% (44).

Neben Defekten finden sich Knochenveränderungen in Form von Spikulae (100), (160).

Die eben beschriebenen Bilder finden sich aber auch in der Regio axillaris und maxillaris, den Rippenknochen im cranialen Randbezirk, an der Ansatzstelle der Plantarsehne des Calcaneus, am Schambein und Sitzbein sowie im Bereich der Ileosakralgelenke und seltener an den kleinen Handwurzelknochen wie auch dem Randgebiet des Schenkelhalses (59), (98), (100), (107), (120).

Als seltener Befund wurden subperiostale Erosionen im Bereich der Sella turcica, insbesondere des Dorsum Sellae turcicae in 10-15% der Fälle von Murray und Jacobson 1971 beschrieben (145).

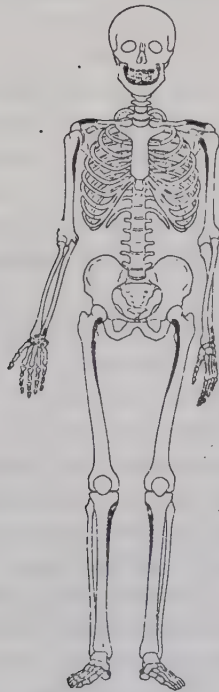
In diesem frühen Stadium ist die Spongiosastruktur weitgehend unregelmäßig und verwaschen gezeichnet, die Corticalis der spongiösen Knochen ist verschmälert und die Compacta der Diaphysen weitgehend spongiosiert und/oder verschmälert (98), (107), (120), (160).

Eine Verdünnung oder Zerfaserung der Compacta fanden Silnková-Malková und Pacovsky (184) bei annähernd 80% von 50 untersuchten Patienten mit p Hpt.

zu b)

Nach längerer Dauer entwickeln sich zunächst lokal stärkere Entkalkungsprozesse in den subperiostalen Zonen von Compacta und Corticalis mit typischen Lokalisationen (100):

Schematische Darstellung der häufigsten Lokalisationen (schwarz gezeichnete Stellen) von radiologischen Veränderungen beim primären Hyperparathyreoidismus.
(Aus Heuck, F. und Babo, H. von, Röntgenbefunde bei primärem Hyperparathyreoidismus, 1974) (100).



Nachfolgend treten Resorptionsvorgänge auf, die in peripheren Knochenzonen zur "Acroosteolyse" führen. Czitober et al. fanden bei 6 von 39 Patienten mit p HPT - entsprechend einer Häufigkeit von 15% - Acroosteolyse im Bereich des Handskelettes (44).

Dabei schreitet insbesondere die Strukturauflockerung der Röhrenknochen fort, wobei noch - besonders an der Tibia - endostale Entkalkungen und Resorptionsprozesse hinzukommen (59), (100), (120).

Als bevorzugtes Lokalisationsgebiet der subperiostalen Entkalkung und Resorption werden die Mittelphalangen des Handskelettes angegeben (37), (107), (120), (132), (160).

Als weitere Komplikationen sind Verbiegungen und Zerrüttungen, später Umbauzonen oder pathologische Frakturen der Knochen zu nennen (44), (59), (100), (120), (145), (160). Silinková-Malková und Pacovsky (184) sahen bei 50 Patienten mit p HPT in 70% Deformationen und in 62% pathologische Frakturen. Am häufigsten stellten sie lateral gekrümmte Unterschenkel und Genua vara fest; weiter, in der Häufigkeit abnehmend, Rippenverkrümmungen, vorgewölbtes Brustbein, Kyphoskoliose und Verkürzung der Wirbelsäule.

zu c)

Außerdem, in der Regel erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, können sich neben den vorher dargestellten Mineralisationsstörungen Skelettveränderungen entwickeln, die die Bezeichnung "Ostitis fibrosa generalisata cystica" rechtfertigen. Es handelt sich um Cysten oder Pseudocysten sowie "braune Tumoren" oder Riesenzellgeschwülste, wie sie aufgrund ihres histologischen Bildes bezeichnet werden (65), (100), (145), (184), (188), (201).

Nicht selten wird der p HPT zuerst durch einen cystischen Riesenzelltumor der Kieferknochen entdeckt (16), (100).

Als häufige Lokalisation sind neben den Röhrenknochen die Knochen der Hand und die Rippen zu nennen.

Czitober et al. (1971) fanden in einer bereits zuvor erwähnten Studie (44) in 26% der Fälle scharf begrenzte, multipel aus-

gebildete cystische Gebilde. Weitere 6 Patienten zeigten nur solitäre Cysten in Kiefer, Kalkaneus und Schambein. Von 521 Fällen mit p HPT der Mayo-Klinik (gesammelt von 1928 bis 1943) lag in 12% der Fälle eine klassische Ostitis fibrosa generalisata cystica (von Recklinghausen) mit cystischen Knochenveränderungen vor (nach Bartsch, 13). Im Beckenkamm und der Wirbelsäule kommen Pseudozysten vereinzelt vor. Die Halswirbelsäule ist ausgesprochen selten betroffen (59), (192).

Dihlmann und Müller (54), (55) weisen darauf hin, daß zwar beim p HPT krankhafte Veränderungen im Bereich der Beckenknochen wie Pseudoerweiterungen des Iliosakralgelenkes durch Demineralisation oder Spongiosklerose auftreten können, empfehlen aber ergänzende dorsovolare Handaufnahmen zur diagnostischen Eingrenzung des p HPT, da diese Veränderungen oft noch nach operativer Korrektur der NS-Funktion bestehen bleiben:

sie könnten somit auch nur der Ausdruck einer konkomitierenden Osteoporose sein (37), (160), (188).

Empfindlichkeit der radiologischen Untersuchung

Notwendig ist es dabei insbesondere die Leistungsfähigkeit der verschiedenen radiologischen Techniken zu beachten.

Ein nennenswerter Mineralverlust der Knochen ist erst dann im Röntgenbild erkennbar, wenn er über 30% ansteigt (4), (91), (99), (201).

Mit densitometrischen Methoden kann bereits eine Verminderung der Kalksalzkonzentration im Gesamtvolumen des Knochens von 5 bis 10% erfaßt werden (99).

Die Röntgenmorphometrie kann weitere Informationen liefern und in der Routinearbeit eingesetzt werden (87), (99), (120), (133), (171).

Sie erfaßt vor allem die Veränderungen der Knochenrinde. Hierzu sind die Metacarpi (2 und 3), der Femur, der Radius und der Humerus geeignet (56), (99).

Beim p Hpt fanden Meema und Meema 1969 (133) sowohl eine Abnahme der Schichtdicke der Kompakta wie eine Verminderung

des Mineralgehaltes im Knochen (106).

Radiologische und biochemische Befunde

Lämmle et al. (120) untersuchten 1977 in einer Studie unter anderem die Beziehung der radiologischen Skelettveränderungen zu blutchemischen Werten.

Man fand eine hochsignifikante Korrelation zwischen Usurierungsgrad und alkalischer Phosphatase sowohl beim p HPT wie auch beim s HPT ($r=0,8$ bzw. $r=0,71$).

Zum Serumkalzium hingegen bestand keine signifikante Beziehung.

Die Autoren (120) wiesen allerdings darauf hin, daß die statistisch hochsignifikante Korrelation Usurierungsgrad zu alkalischer Phosphatase in Folge der wenigen Fälle mit sehr hohem Usurierungsgrad und gleichzeitig stark erhöhter Phosphatase zustande kommt, während in den Bereichen um den Normalwert kein eindeutiger Bezug besteht.

Jaffe et al. (107) stellten ebenfalls fest, daß bei röntgenologisch diskreten oder unauffälligen Knochenveränderungen die alkalische Serumphosphatase innerhalb des Normbereiches liegen oder nur leicht erhöht sein kann.

Lämmle et al. (120) konnten damit die qualitativen Angaben von Steinbach (188) und Pugh (160) quantitativ bestätigen, daß nämlich die Schwere des radiologischen Skelettbefalles mit der Höhe der alkalischen Phosphatase einhergehe.

Genant et al. (87) fanden in einer 1973 durchgeführten Untersuchung an 65 Patienten mit p HPT keine Korrelation zwischen der Höhe des Serumkalziumwertes und dem Mineralgehalt des Knochens.

Bei nahezu allen diesen Verfahren handelt es sich um integrale Bestimmungsmethoden, welche exakte Daten über bestimmte Teilprozesse des Knochenstoffwechsels im Gesamtskelett liefern, jedoch keinen direkten Einblick in die Feinstruktur und in die An- und Abbauvorgänge im Knochengewebe gewähren. Gerade diese, nur durch die mikroskopische Untersuchung einholbaren Informationen erlauben aber weitere Rückschlüsse auf die Pathogenese, den Verlauf und die therapeutische Beeinflußbarkeit von Skeletterkrankungen, so beim p HPT, die mit pathologischen Veränderungen der Intensität von Knochenneubildung und Resorption einhergehen (149).

2.2.3. Diagnostische Wertigkeit der röntgenologischen Veränderungen am Skelett

Die meisten Autoren (44), (64), (65), (111), (160), (161), (188) stimmen darin überein, daß die subperiostalen Resorptionszonen für eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen pathognomonisch sind.

Steinbach et al. (188) sahen beispielsweise die Kortikalisresorption an den Fingergliedern mehr als dreimal häufiger als den Schwund der Zahnfachkortikalis.

Braband et al. (24) haben das Schwinden der Zahnfachkortikalis nicht nur bei einer Nebenschilddrüsenüberfunktion sondern unter anderem auch bei Morbus Cushing, Sprue, Rachitis, Ostitis deformans Paget und Plasmocytom beobachtet.

Nach Meinung von verschiedenen Autoren wie Lämmle et al. (120), Steinbach et al. (188), Meema et al. (135), (134), Chigot und Ficat (37) und Pugh (160) dürften somit als spezifische radiologische Zeichen der Skelettaffektion bei p HPT nur die subperiostalen Kortikalis-Usuren und die seltenen solitären oder multiplen Cysten als Folge der Osteoklasie gewertet werden; solitäre Cysten allerdings mit Zurückhaltung, da sie differentialdiagnostisch von Chondromen, Epidermoidcysten usw. abgegrenzt werden müssen (37).

Es wird davor gewarnt eine "allgemeine Demineralisation" bedenkenlos einem HPT zuzuschreiben, da diese Veränderungen oft noch nach operativer Korrektur der Nebenschilddrüsenüberfunktion bestehen bleiben: Sie könnten somit auch nur der Ausdruck einer konkomittierenden Osteoporose sein (37), (68), (109), (160), (188), (199).

2.2.4. SZINTIGRAPHIE

Der ossäre Mineralanteil unterliegt einem aktiven Stoffwechsel mit dauernder Neubildung und Resorption, die sich beim gesunden Erwachsenen im Gleichgewicht befinden, beeinflusst durch die Zufuhr und Ausscheidung von Calcium (positive oder negative Calciumbilanz) (10), (106), (109), (141), (207).

In der Regel sieht man gering erhöhte Aktivitätsspeicherung in der Brustwirbelsäule, in der Gegend der Sacroiliacalgelenke und in der Nachbarschaft der statisch belasteten Gelenke der unteren Extremität (207), (208).

Im Rahmen verschiedener Stoffwechselstörungen ist die Speicherung radioaktiv markierter, knochenaffiner Substanzen deutlich vermehrt. Sie überragt oft die röntgenologisch faßbare Ausdehnung.

Auch für den HPT gilt, daß die Szintigraphie zwar empfindlicher ist als das konventionelle Röntgenbild, aber weniger spezifisch (49), (73), (189), (207). Generalisierte Knochenstoffwechselstörungen wie Osteomalacie oder HPT sind mit einem generell erhöhten Umbau vergesellschaftet, der sich szintigraphisch schwer fassen läßt.

Dymling fand eine deutlich gesteigerte Aufnahmerate von ^{47}Ca und ^{65}Sr bei Patienten mit HPT (58).

Fraser et al. (79) und Rich (170) veröffentlichten ähnliche Ergebnisse.

Zusätzliche Befunde wurden bei Tierversuchen gewonnen. Costeas et al. (43) fanden nach Gabe von Parathormon bei Hasen in 60% der Fälle eine erhöhte Speicherung von ^{18}F in der Tibia.

Herdförmige Knochenumbauzonen zeichnen sich szintigraphisch klar ab. Das wurde vor allem für den sekundären HPT bei Niereninsuffizienz gezeigt (58), (170), (207).

Die Szintigraphie eignet sich somit als wenig spezifische jedoch empfindliche Suchmethode vor allem zum Aufspüren einer Ostitis fibrosa generalisata.

Zusammenfassend betrachtet, liegt die Bedeutung radiologischer Skelettbefunde bei p HPT vor allem in der Erfassung der Ausdehnung fortgeschrittener Krankheitsstadien und Komplikationsträchtiger Folgen der Osteolysen. Auch die relativ spezifischen radiologischen Frühveränderungen im Bereich der Knochenrinde entsprechen wahrscheinlich bereits einem erheblichen Knochenumbau. Keinesfalls erlauben sie für sich allein eine ausschließende Krankheitsdiagnose. Das gilt in besonderem Maße für die radiologischen Befunde im hier, vor allem interessierenden Biopsiebereich des Beckens (149).

3. Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen

Sowohl Hyperplasien als auch Tumoren im Bereich der Nebenschilddrüsen können die Erscheinungen des p HPT verursachen (7), (32), (33), (42), (119), (201).

Die nachfolgenden Tabellen sollen einen Überblick geben über die im Schrifttum vorgefundenen Häufigkeitsangaben zum Vorkommen von Adenomen (solitär, multipel), Hyperplasien (Hauptzellhyperplasien, Hyperplasien der wasserhellen Zellen) und Karzinome als Vergleichsgrundlage für die im eigenen Patientengut gefundenen Werte.

Autor	Patienten zahl	Adenome insg.	solitär	multipel	Hyper-primäre		primäre Karzinom
					plasie insg.	Hauptzell Hyper- plasie	Hyper- plasie wasser- heller Zellen
Mass.Gen.Hosp.Boston, Roth 1960 (aus Weirly, 201)	352	83,7%	79%	4,7%	12,7%	6,7%	6,0%
							3,6%
Armed Forces Inst. Washington, Roth 1960 (aus Weirly, 201)	142	85,9%	83,1%	2,8%	8,5%	5,6%	2,8%
							5,7%
Karolinska Sykhuset Stockholm, Hellström 1964 (95)	138	87,0%	84,8%	2,2%	12,3%	2,9%	9,4%
							0,7%
Tishler, 1967 (193)	49	78,0%	/	/	18,0%	/	/
							4,0%
Czitober 1971 (44)	39	100%	79,0%	21%	/	/	/
							/
Friedmann et al. 1973 (80)	114	84%	64%	20,0%	15,0%	/	/
							2,0%
Bartsch et al. 1974 (13)	69	56,0%	53%	3,4%	42,4%	/	/
							1,7%

Autor	Patienten- zahl	Adenome insg.	solitär	multipel	Hyper- plasie		primäre Hyper- plasie		primäre Karzinom
					insg.	Hyper- plasie	Hyper- plasie	Hyper- plasie	
Esselsstyn et al. 1974 (71)	111	46,0%	/	/	44%	/	/	/	1,0%
Massachusetts. Gen. Hosp. Castleman et al. 1976 (34)	557	81,2%	79,9%	1,3%	15,2%	11,8%	3,4%	3,4%	3,6%
Schantz, Casleman 1973 (177)	487	/	/	/	/	/	/	/	4-5%
Kay, Hume 1973 (112)	54	/	/	/	/	/	/	/	7,4%
Cope, 1958 (42)	/	/	/	/	/	ca. 6%	/	/	/
Robert et al. 1973 (172)	/	84-89%	80-85%	ca. 4%	ca. 12%	/	/	/	ca. 4%
Kuhlencardt 1973 (119)	/	85-89%	ca. 80%	ca. 5-10%	5-10%	/	/	/	ca. 1,0%

Aus der Übersicht ergibt sich, daß die bisher dokumentierten Untersuchungsergebnisse stark voneinander abweichen.

Nach Meinung verschiedener Autoren wie Eder (60), Thiele et al. (191) und Friedmann (80) sind diese Abweichungen vor allem auf die unterschiedliche Beurteilung histologischer Befunde durch den jeweiligen Untersucher zurückzuführen.

So fanden Friedmann und Mitarbeiter (80), daß bei 35% der Epithelkörperchen von 114 Patienten eine Differenzierung zwischen Adenom und Hyperplasie der Hauptzellen nicht möglich war.

4. Das histologische Bild der Ostitis fibrosa gen. cystica

4.1. Die Beckenkammbiopsie

Seit den Untersuchungen von Neumann und Bizozzero (aus 57) aus dem Jahre 1868 weiß man, daß das Knochenmark Blutbildungsstätte ist.

Erst in den zwanziger Jahren wurden Methoden zur Biopsie dieses Organs entwickelt (181), unter denen sich zunächst die Aspirationstechnik zur Cytohistiopsie durchsetzen konnte(5).

Unter den seit den fünfziger Jahren entwickelten histobiopsischen Methoden ist die Myelotomie (12), (27), (28), (29) zur Gewinnung einer großflächigen und artefaktfreien Biopsie am besten geeignet.

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß besonders der Darmbeinkamm Struktur und Umbau der Knochenspongiosa im ganzen repräsentiert (47), (109), (150), (186), (198), (200).

Morphometrische Untersuchungen, Gegenstand dieser Dissertation, sind ohne diese Voraussetzungen nicht möglich.

Die weitere Voraussetzung hierzu ist die Verarbeitung der

Gewebe zu Semidünnschnitten, ermöglicht durch die Acrylatechnik am unentkalkten Knochen(27), (28), (29), (178), (179), (180).

Sie ermöglicht die sichere Erkennung der knochenbildenden Zellen und ihrer Beziehung zu den Markgeweben (150), (109), (186), (198), (200).

4.2. Die Beurteilung des p HPT aus der Knochenbiopsie

4.2.1. Häufigkeit der Ostitis fibrosa generalisata

Seit den Untersuchungen von Albright und Reiffenstein (4) von 1948 wurden die Patienten mit p HPT in Fälle mit und ohne Knochenveränderungen unterteilt.

Es stehen dieser älteren Auffassung von einer nur fallweisen Beteiligung des Knochensystems moderne Beobachtungen gegenüber, die in jedem Fall eines biochemisch aktiven HPT auch entsprechende Knochenveränderungen feststellen.

Im Rahmen einer 1976 erschienenen Studie kam Olah (150) zu folgender Einteilung der ausgewerteten Beckenkammbiopsien: 30,6% Resorption gesteigert; 10,2% Resorption und Anbau gesteigert; 57,2% Resorption und Anbau gesteigert mit Endostfibrose, wovon 10,2% eine klassische Osteodystrophie zeigten; nur in 2,0% der Biopsien waren keine Veränderungen nachweisbar.

Czitober et al. (44) und Kruse et al. (118) konnten mittels Knochenbiopsie histologisch einen radiologisch nicht faßbaren p HPT nachweisen.

Nach Olah (150) und Kuhlencordt et al. (aus 13) zeigt die Beckenkammbiopsie bei fast allen Patienten mit p HPT deutliche, diagnostisch verwertbare Veränderungen am Knochen.

4.2.2. Lokalisation der Knochenveränderungen

Die Osteodystrophia von Recklinghausen ist zwar eine Allgemeinerkrankung, sie befällt jedoch das Skelett nicht gleichmäßig; einige Skeletteile bleiben fast unversehrt, während an anderen Knochen eine deutliche Anhäufung charakteristischer Veränderungen zu sehen ist.

Es ist vorläufig noch nicht klar, welche Faktoren dafür entscheidend sind, ob, wo und in wie weit eine Knochen-schädigung zustande kommt (7), (148), (184), (188), (190), (201).

Albright hatte vorausgesetzt, daß die Knochenläsionen eher einen langdauernden Hyperparathyreosezustand begleiten; diese Annahme steht aber im Widerspruch einerseits zur Tatsache, daß Knochenläsionen auch bei Kindern vorkommen (101), andererseits zur Feststellung von Norris (147), daß bei ossären Formen ein niedrigeres Durchschnittsalter der Patienten und kürzere Anamnesedauer vorkommen als bei renalen.

Nach Untersuchungen von Dihlmann und Müller 1973 (55) sind die Skelettmanifestationen bei p HPT häufig an Stellen vermehrter mechanischer Beanspruchung zu erkennen.

Uehlinger (195) sieht in der intensiven Durchblutung der Wirbelsäule, der Rippen, der Becken- und Brustbeinspongiosa einen Faktor, der den fibroosteoklastischen Umbau dieser Strukturen begünstigt.

4.2.3. Die histobioptischen Beurteilungskriterien des p HPT

Aufbauende wie abbauende Funktionen sind - nach Burkhardt (29) - gleichermaßen deutlich gesteigert. Dabei ist die bei enorm vermehrter Kollagenfaserbildung verminderte Fähigkeit zum differenzierten Aufbau von Knochenmatrix für

den krankhaften Defekt möglicherweise entscheidender als die Osteoklasie (29).

Die quantitative Auswertung von Knochenbiopsien hat wesentlich zum Verständnis verschiedener systemischer Knochenerkrankungen beigetragen (19), (81), (82), (109), (138), (143), (185), (199).

Verschiedene Methoden sind entwickelt worden um das Ausmaß der Knochenbildung und Resorption mikroskopisch zu bestimmen (153), (154), (155), (174).

Das Ergebnis dieser Umbauvorgänge drückt sich in der Struktur aus, d.h. in Art, Menge und Anordnung der Knochenmarkszellen bzw. der Interzellulärsubstanz (153), (154), (155), (174).

In der Bewältigung der mechanischen und metabolischen Aufgaben des Knochengewebes - so Johnson (108) - kommt der Spongiosa eine weitaus größere Bedeutung zu als der Kompakta.

In Folge der dreidimensionalen Bälkchenarchitektur steht hier mit 9 m^2 eine fast 3-fach größere Oberfläche für Umbauvorgänge zur Verfügung als in der Kompakta (108).

In der Spongiosa besteht zudem kein zwangsläufiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Knochenanbau und -resorption, obwohl Änderungen in der Anbauaktivität auch hier meist von gleichsinnigen Änderungen der Resorptionstätigkeit begleitet werden und umgekehrt. Eine weitgehend selektive Stimulierung oder Hemmung der osteoblastären bzw. osteoklastären Aktivität ist hier daher durchaus möglich (108), (119).

Somit ist die Spongiosa imstande, sich an eine veränderte mechanische oder metabolische Situation durch Reaktionen anzupassen, die rascher einsetzen und im Ausdruck auch spezifischer sind als die der Kompakta.

Aus dem gleichen Grund - so führt Olah in seiner 1976 erschienenen Arbeit (109) weiter aus - treten auch patho-

logische Veränderungen des Knochenumbaus und der Knochenstruktur in der Spongiosa erheblich früher in Erscheinung.

Nach den Mitteilungen verschiedener Autoren lassen sich beim p HPT folgende Parameter erstellen, die eine Diagnose ermöglichen:

- 1.) Erhöhung der osteoklastären Resorption (29), (30), (123), (150), (202).
- 2.) Aktivierung der osteozytären Osteolyse (21), (116), (139), (140).
- 3.) Erhöhung der osteoblastären Aktivität und der Osteoidsyntheseleistung (20), (48), (84), (85), (92), (110), (138), (142), (148), (152), (204), (205).
- 4.) Endostfibrose (11), (29), (40), (48), (124), (150), (179), (180), (187).

In vielen Fällen, ca. 1/3 nach Olah (150), ist die erhöhte osteoklastäre Resorption der einzige Hinweis auf das Vorliegen eines HPT. Stellt nun die Osteoklastenaktivität die einzige Veränderung dar und ist sie zudem nur minimal, so stößt die qualitative Erfassung der Knochenbeteiligung auf ernsthafte Probleme; mit Hilfe der Histomorphometrie ist sie in den allermeisten Fällen sicher zu diagnostizieren.

Zur Beurteilung resorptiver Vorgänge ist nach Müller und Schenk (143), Schenk et al. (179), Frost (83) und Villanueva (198) die quantitative Bestimmung der Osteoklasten in Beziehung zu den Howship'schen Lakunen für die Diagnose eines p HPT am aussagekräftigsten.

Die Gesamtfläche der Howship'schen Lakunen hängt jedoch nicht nur ab vom Ausmaß der Knochenresorption, sondern auch des Knochenanbaues. Dies wurde von Frost bereits 1966 (83) festgestellt, der die alleinige Messung der Howship'schen Lakunen - ohne Miteinbeziehung der osteoblastären Aktivität - deshalb für wertlos hält.

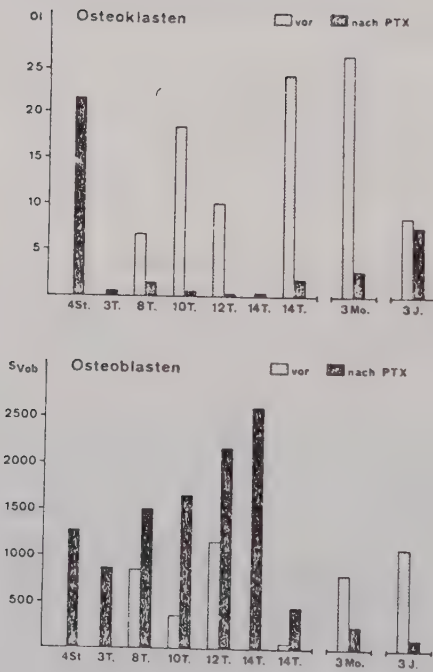
Unter Mithilfe der Morphometrie sahen Merz, Olah et al.

(137) 1971 in einem Kollektiv von operativ gesichertem p.HPT auch in jenen Einzelfällen über die Norm erhöhte Osteoklastenwerte, bei denen die präoperative Knochenbiopsie bei der rein qualitativen Beurteilung völlig unauffällig war.

Der postoperative Abfall des Parathormonspiegels führt andererseits nicht nur zu einem drastischen Abfall der Serumkalziumwerte, sondern als Zeichen des Rückganges der Knochenresorptionsaktivität auch zur Normalisierung der Osteoklastenzahlen.

Wie die folgende Tabelle zeigt ist das Verhalten der Osteoblasten in Abhängigkeit vom Serumparathormonspiegel ähnlich dem der Osteoklasten, wenn auch zeitlich verschoben.

Aus Olah, A. J. Aussagemöglichkeiten der histologischen
Knochenmorphometrie 1975 (149)



In einer 1978 veröffentlichten Studie konnte Kruse (118) zwischen den Strukturparametern und den biochemischen Parametern des aktuellen Knochenumbaus keinerlei einheitliche Beziehungen nachweisen.

Auch der Beurteilung der osteozytären Reaktion kommt bei der Erkennung eines p HPT ein hoher Stellenwert zu (21), (116), (139), (140).

Bordier et al. beschrieben 1971 5 Fälle mit p HPT (21), die histologisch keine osteoklastäre Resorption zeigten.

Dagegen war die von den Osteozyten ausgehende Osteolyse deutlich verstärkt und eine leichte Vermehrung des Osteoids wurde festgestellt.

Bordier (21) legt deshalb Wert auf die quantitative Beurteilung der osteozytären Aktivität.

Unter pathologischen Bedingungen, insbesondere beim p HPT und s HPT kommt es, wie Meunier et al. 1971 (139) und Krempien et al. 1973 (116) feststellten, zu einer deutlichen Vermehrung der großen Osteozyten. Diese Zunahme an großen Osteozyten soll signifikant korrelieren mit der Verstärkung der osteoklastären Resorption.

Meunier et al. (139) maßen die Größen der periosteozytären Lakunen und fanden beim p HPT in 85% der Fälle Hyperosteo-klastosen und periosteozytäre Erweiterung, wobei eine dieser Resorptionsgrößen immer erhöht war (140).

Bei Hyperparathyreoidismuskranken stellten Bordier und Tun Chot (20) bei einer 1972 durchgeführten Untersuchung eine stärkere, von Osteozyten ausgehende, Osteolyse als bei Gesunden fest (8), (9). Das Ausmaß der osteozytären Osteolyse korrelierte gut mit dem Serumspiegel des Parathormons ($r = 0,898$).

Die Ausdehnung von Osteoblasten und Osteoklasten stehen in hochsignifikanten Korrelationen zu den Oberflächenanteilen von Osteoid und Resorptionslakunen. Ebenso ist ihr Verhältnis zur neutralen Spongiosaoberfläche (48).

Kruse (118) schränkte ein, daß die Korrelation im wesentlichen auf Fällen mit hohem Knochenumbau beruht, während

die Werte der übrigen Patienten keine lineare Beziehung erkennen lassen.

1970 errechneten Merz und Schenk (138) bei einer Kontrollgruppe von Gesunden einen Korrelationskoeffizienten zwischen Oberflächendichte der Osteoblasten und dem Osteoidvolumen von $r = 0,948$; Olah (148) fand bei den von ihm untersuchten Patienten mit p HPT einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,897$.

Das erhöhte Osteoidvolumen ist Folge der erhöhten Oberflächendichte der Osteoblasten (148).

In eben dieser 1972 von Olah durchgeführten Untersuchung (148) mit Fällen von p HPT, intestinaler Malabsorption und renaler Osteodystrophie stellte der Autor in allen Gruppen eine erhöhte Oberflächendichte der Osteoblasten und Volumendichte des Osteoids fest.

Dabei zeigte die Gruppe des p HPT signifikant niedrigere Werte als die anderen beiden Gruppen.

Insbesondere in Übereinstimmung mit Morgan und Fourman (142) und Paterson et al. (152) kam auch Olah (148) zu dem Schluß, daß im Gegensatz zum p HPT bei der intestinalen Malabsorption nicht nur das Osteoidvolumen absolut erhöht ist, sondern auch in Relation zu den Osteoblasten und daß bei der renalen Osteodystrophie überhaupt kein mathematisch faßbarer Bezug zwischen Osteoid und Osteoblasten besteht (110), (148).

Beim p HPT ist die Vermehrung des Osteoidvolumens zurückzuführen auf eine Zunahme der Oberflächendichte der Osteoblasten wie durch morphometrische Daten belegt werden kann (148).

Nach Olah (148) kann bei Zuständen mit stark gesteigerter osteoblastärer Aktivität und erhöhtem Knochenanbau oft eine "Scheinmalazie" auftreten, die jedoch allein durch die massiv vermehrte osteoblastäre Matrixproduktion bedingt ist, ohne daß eine echte Mineralisationsstörung vorliegen würde.

Die Knochenneubildung ist beim p HPT beschleunigt, die Mineralisation der organischen Matrix - nach Meinung Olah's - unbeeinflusst (148).

Andere Autoren wie Frost (84), Harris und Heaney (92), Wilson et al. (204), Jowsey et al. (110), Woods et al. (205), Garner und Ball (85), Morgan und Fourman (142) oder Paterson (152) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem gleichen Resultat.

Neben der Osteoklasie und der Steigerung der osteoblastären Aktivität, stellt nach Ansicht von Autoren wie Burkhardt (29), Olah (150), Delling (48) und Schenk et al. (180), (179), die Endostfibrose eines der patho-histologischen und morphometrischen Kriterien für die Feststellung eines p HPT dar.

Es besteht in typischen Fällen eine ungleichmäßig starke Endostfibrose am Übergang zum Markraum. Die faserig umgewandelten Bezirke des Markraumes sind aus Überwiegend unregelmäßig verflochtenen Fibrillen aufgebaut, deren Architektur ein ungeordnetes Netzwerk bildet. Der Durchmesser dieser Fibrillen entspricht mit ca. 0,2-0,5 μ m dem einer einzelnen kollagenen Fibrille (11), (124).

Mitunter ist eine Zusammenlagerung einzelner Fibrillen zu kollagenen Fasern zu erkennen. Vergleicht man diese Befunde mit der Oberfläche eines unveränderten, normalen Spongiosabälkchen des Menschen, so zeigt dieses eine deutlich dichtere Geflechtsstruktur mit schmalen rhombischen Schlitzten (40), (124).

Die Erscheinungen im Rahmen eines p HPT sind am Knochengewebe rasterelektronenmikroskopisch in Form einer überstürzten Synthese kollagener Fasern in den Markräumen gesehen worden.

Diese Fasermassen werden in kleinen Herden quantitativ unzureichend mineralisiert, d.h. es ist eine umschriebene, desmale Knochenneubildung zu beobachten (187).

Verglichen mit der streng parallelfaserig aufgebauten organischen Matrix im Inneren der lamellär gebauten Knochenbälkchen wird die ungeordnete Architektur des neu aufgebauten Geflechtknochens besonders deutlich (40), (124).

Eine starke Fettgewbszunahme durch Ersatz von Fasermark kann bei schweren Fällen von Ostitis fibrosa generalisata post-

operativ auftreten, wenn keine restitutio ad integrum mehr möglich ist (48), (187).

4.2.4. Zur Beziehung von histologischen Knochenveränderungen und klinischen Befunden

Histologie und Biochemie

Als das Krankheitsbild entdeckt und erstmals beschrieben wurde, kannte man nur die schwersten Formen mit Urämie und deformierender Osteopathie. Mit der verbesserten klinischen Diagnostik erschien das Bild mehr von den steinbildenden und enteralen Komplikationen geprägt.

Damit wird in vielen Fällen die Frage des Krankheitswertes und der Operationsindikation aktuell. (7), (41), (90), (197).

Dies gilt besonders für den sog. milden oder "biochemischen" HPT und die normokalzämischen Fälle (13), (14), (30), (74), (136).

Der normokalzämische p HPT kann zu denselben Komplikationen führen wie die hyperkalzämische Form (113), (146), (63), (31), (53), (77), (78), (144), (203), (206).

In einer Untersuchung von 1973 berichtete McLaren (130) über 2 Patienten mit normalen Serumkalziumwerten, die histologisch am Knochen eindeutige Zeichen eines p HPT aufwiesen.

Ähnliche Fälle stellten Mather 1953 (129), Eisenberg und Gotch 1968 (63) oder Heath und Wills 1971 (93) vor.

Der histologische Befund der Ostitis fibrosa cystica generalisata bei biochemisch "milden" Fällen kann ebenso negativ, wie mild oder sogar relativ schwer sein (30), (93).

In einer 1978 veröffentlichten Studie konnte Kruse (118) zwischen den Strukturparametern und den biochemischen Parametern des aktuellen Knochenumbaus keinerlei einheit-

liche Beziehung nachweisen (46), (126).

Eine Beziehung zwischen den Parametern des Knochenumbaus, insbesondere denen der Knochenresorption und der renalen Kalziumausscheidung, konnte Kruse (117) im Rahmen seiner 1978 abgeschlossenen Studie nicht ermitteln. Der Osteoklastenindex zeigte beim gruppenweisen Vergleich der Fälle mit einer Kalzurie unter bzw. über 300mg pro Tag kein verwertbares Ergebnis (117).

Ferner konnte Kruse (117) in der eben zitierten Studie keine mathematisch faßbaren Beziehungen zwischen den Knochenumbauparametern, vor allem denen der Knochenresorption und der Hydroxyprolinexkretion, darstellen.

Silinková-Malková und Pacovsky (184) stellten in ihrer Untersuchung zwar eine Korrelation zwischen der Intensität des Knochenabbaues und dem Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, aber keinen Zusammenhang weder mit dem Serumkalziumwert, noch mit anderen Laborbefunden fest. Auch in Bezug auf das Durchschnittsalter von Kranken in den einzelnen, nach dem Schweregrad ihrer Knochenveränderungen zusammengestellten Gruppen, konnten sie keine nennenswerten Differenzen oder Tendenzen festhalten.

Histologie und Radiologie

Genant et al. fanden in einer 1973 durchgeführten Untersuchung an 65 Patienten mit p HPT keine Korrelation zwischen der Höhe des Serumkalziumwertes und dem Mineralgehalt des Knochens (87).

Kruse et al. (118) fanden bei 15 Patienten mit p HPT eine eindeutige Korrelation zwischen röntgenologischer Skelettveränderung und dem histologischen Schweregrad. 13 von 15 Fällen wiesen eine Rarefizierung der Spongiosa auf bei stets normal breiten Osteoidsäumen.

Eine Abnahme der volumetrischen Dichte der Beckenkamm-spongiosa auf Werte unter 16% war stets mit einem pathologischen Röntgenbefund des Skelettes, so Kruse (118), verbunden.

Czitober et al. (44) fanden unter 39 Patienten mit p HPT 10 Fälle ohne radiologisch nachgewiesene Skelettbeteiligung. Auch in diesen Fällen konnten sie bioptisch eine Ostitis fibrosa cystica generalisata nachweisen.

Sie stimmten damit mit der von Silinková-Malková und Pacovsky veröffentlichten Studie überein (184).

Boxer et al. untersuchten 332 Patienten mit p HPT wobei sie in 17 Fällen - entsprechend einer Häufigkeit von 5,1% - eine normozytäre, normochrome Anämie fanden (22).

Diese Gruppe hatte, im Vergleich zu den übrigen Patienten stärkere Skelettveränderungen, verschieden stark ausgeprägte Myelofibrose, höhere Serumkalziumwerte, alkalische Phosphatase - und Parathormonwerte.

Boxer (22) gab eine deutliche Korrelation zwischen Anämie und dem histologischen Schweregrad des p HPT an.

Ein ähnliches Verhältnis bestand zwischen Anämie und röntgenologischen Veränderungen; keine signifikante Korrelation ergab sich zum Serumphosphatwert.

Postoperativ kam es zu einem Verschwinden der Anämie in allen 17 Fällen (22).

Schon Albright (2) vermutete, daß es zu einer Verminderung des hämatopoetischen Systems und folglich zu einer gelegentlichen Anämie kommen kann, wenn das normale Knochenmark von Fasermark ersetzt wird.

Ähnlich äußerte sich Hunter (105). Albright (2) und Hunter (105) sehen somit die Myelofibrose als hauptsächlich verantwortlich für die Anämie beim p HPT an.

Diese Überlegungen wurden aber verdrängt durch die Meinung von Autoren wie Rasmussen, (165) Potts (157), (158), oder Aurbach (aus 158) derzufolge die Anämie im Zusammenhang mit einer Nierenschädigung im Rahmen eines p HPT zu sehen sei.

Im Verlauf einer Untersuchung von Aurbach et al. (14) und Mallette et al. (102) im Jahre 1974 fanden sich 15 Anämiefälle bei 57 Patienten mit p HPT. Auch hier verschwand nach Parathyreoidektomie in 7 von 8 Fällen die Anämie.

Falko et al. (102) fanden bei 100 Patienten nur 2 Fälle mit

einer, durch andere Faktoren nicht zu erklärenden Anämie.

In beiden Fällen war auch hier postoperativ die Anämie nicht mehr nachweisbar. Die Autoren (14) betrachten dennoch die Anämie als ungewöhnliche Begleiterscheinung des p HPT. Überraschenderweise hatten aber Boxer et al. (22) keinen Anhalt für eine extramedulläre Blutbildung.

Obwohl ein Zusammenhang zwischen p HPT und gastrointestinalen Geschwüren besteht, läßt sich augenscheinlich die Anämie nicht durch gastrointestinale Blutungen und Eisenmangel erklären (22).

Auffallend ist in diesem Zusammenhang - so Burkhardt (29) - die enorme Siderinspeicherung innerhalb des fibroblastischen Markgewebes.

Die Pathogenese der Anämie beim p HPT ist demnach unklar.

4.2.5. Beziehungen zwischen histobioptischen Befunden am Skelett und an den Epithelkörperchen

Thiele et al. haben 1975 (191) die bei 589 Sektionen gewonnenen Epithelkörperchen untersucht.

Klinisch war bei keinem der untersuchten Patienten ein ausgeprägter p HPT oder s HPT diagnostiziert worden, nur in etwa 10 Fällen von Hämodialysepatienten war ein HPT bereits bekannt.

33% der untersuchten Nebenschilddrüsen wiesen pathologische Veränderungen auf, 28% davon solche, wie sie beim HPT vorkommen.

Thiele et al. (191) unterteilten dieses Kollektiv nach ihren klinischen Befunden an anderen Organen wie folgt:

- Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege	68%
- Pankreaserkrankungen	45%
- Magen-Duodenalulcera	35%
- Gallenwegserkrankungen	35%
- Neoplasien	26%

Leider wird in der Studie von Thiele und Mitarbeiter (191) nicht über Knochenveränderungen berichtet.

Bei einer vergleichbaren Untersuchung am fortlaufenden Obduktionsgut fanden Bay et al. (14) in 350 Routine-sektionen 7 Adenome, entsprechend einem Anteil von 2% und Vail und Collier (196) konnten bei 200 Obduktionen 13% pathologisch veränderte Nebenschilddrüsen finden, wovon 4% (=8) Adenome waren.

In den beiden letzten Arbeiten (14), (196) waren keinerlei Angaben über sonstige klinische Befunde enthalten.

Castleman et al. fanden bei 557 Patienten mit operativ gesichertem p HPT (34) in der Gruppe:

Hyperplasie der wasserhellen Zellen, weniger Frauen als Männer.

In der Hauptzellhyperplasie-Gruppe war das Verhältnis - wie bei den Adenomen - Männer zu Frauen wie 2:1.

Obwohl bei einigen Fällen ein leichter Mineralverlust röntgenologisch zu sehen war, hatte in der Gruppe: Hyperplasie der wasserhellen Zellen nur ein Patient, in der Gruppe: Hauptzellhyperplasie aber 9% der Kranken die Zeichen einer klassischen Ostitis fibrosa von Recklinghausen.

In der ersten Gruppe hatten 90% und in der zweiten Gruppe 53% Nierensteine. Ein Patient der ersten und 9 Patienten der zweiten Gruppe zeigten röntgenologisch Gastroduodenal-ulcera.

Die mittleren Serumkalziumwerte lagen in der ersten Gruppe bei 13,2 mg%, bei der zweiten um 11,7 mg%.

Im Rahmen einer bereits zitierten Studie von Kruse et al. (118) zeigte die Nebenschilddrüsenhistologie in allen 40 untersuchten Fällen die Kriterien einer Drüsenüberfunktion. In allen Fällen lagen typische histologische Befunde am Knochen vor, während in nur 17,4% eindeutige radiologische Veränderungen zu sehen waren.

Steinbach et al. (188) oder Hellström und Ivemark (95) geben an, daß das Durchschnittsgewicht eines Nebenschilddrüsenadenoms bis 5-mal höher sei bei Patienten, die Knochen-

läsionen haben, als bei solchen, die nur Nierensymptome aufweisen.

Kleerekoper et al. fanden in einer 1974 durchgeführten Untersuchung (114) in Übereinstimmung mit Ellis und Peart (66) eine positive Korrelation zwischen dem Drüsengewicht und den Veränderungen im Röhrenknochen, mit Purnell et al. (162) eine Korrelation zwischen dem Epithelkörperchengewicht und dem Serumspiegel von Parathormon und ferner mit Reiss et al. (169) eine direkte Beziehung zwischen Serumkalziumwerten und der Serumkonzentration von Parathormon.

Die Autoren (114) stimmen auch mit Dent (52) und Lloyd (125) in der Ansicht überein, daß es, mit geringen Überlappungen, zwei Gruppen von Patienten mit p HPT gibt, eine mit einem "benignem" HPT, mit kleinen Nebenschilddrüsen (4g oder weniger), relativ gering erhöhtem Parathormon im Serum, wenig oder keinen nachweisbaren Knochenveränderungen und leichter Hypercalcämie.

Patienten mit der "schweren" Form haben große Epithelkörperchen, hohe Parathormonkonzentration im Serum, schwere Knochenveränderungen und hohe Serumkalziumwerte.

Nach Meinung von Kleerekoper und Mitarbeitern (198) gibt es eine Reihe von physiologischen Faktoren, die einer engen Korrelation der verschiedenen Parameter entgegenstehen. Die Wirkung von Parathormon auf die Zellen wird durch das Adenylcyclase-System (36) übertragen und unterliegt somit den Gesetzen der Enzymkinetik mit einer nicht linearen Beziehung zwischen der Hormonkonzentration und der Hormonaktivität (35), (151).

Serumkalziumwerte beim p HPT sind selten höher als das zweifache des Normwertes (52), (159), während das Drüsengewicht bzw. die Parathormonkonzentration das 50fache der Norm erreichen kann.

Die Autoren (198) kommen deshalb zu dem Schluß, daß es in vielen Fällen nicht möglich ist, zwischen Serumkalziumwert und Nebenschilddrüsen-gewicht (1), (76), (125), bzw. zwischen Parathormonkonzentration und Serumkalzium eine Korrelation

zu errechnen (173).

Im Rahmen einer von Silinková-Malková und Pacovsky 1971 veröffentlichten Dokumentation (184) ergibt sich, daß nach operativer Entfernung einer aktiven Epithelkörperchengeschwulst die Neigung zu Osteosklerose, insbesondere zur herdförmigen, erheblich steigt.

Offen bleibt vor allem die Frage, ob es Epithelkörperchentumoren, insbesondere Adenome gibt, die, operativ oder im Rahmen einer Obduktion gesichert, doch keine Knochenveränderungen hervorgerufen haben.

Zusammenfassung

Durch Einbeziehung der Serumkalziumbestimmung in die Diagnostik des p HPT wird ein Vorkommen von 2,5 Fällen pro 1000 ernsthaft diskutiert, mit einer steigenden Zahl von sog. "milden" oder "biochemischen" Fällen wird gerechnet.

Im Röntgenbild finden sich je nach Autor Skelettveränderungen in 7,5% bis 90 % der Patienten. Dies erklärt sich nicht nur aus dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und den unterschiedlichen technischen Voraussetzungen, sondern vorwiegend aus der unterschiedlichen Bewertung diagnostischer Kriterien.

Unter den verschiedenen röntgenologischen Knochenerscheinungen des p Hpt ist die subperiostale Kortikalisresorption, insbesondere an der Hand, für die Diagnose wertvoll. Kortikalresorption an den Fingergliedern tritt als Frühsymptom bei p Hpt Häufiger auf als der Schwund der Zahnfachkortikalis.

Die Skelettszintigraphie ist zwar gegenüber der konventionellen Röntgenuntersuchung empfindlicher, aber auch weniger spezifisch.

Die Veränderungen am Knochen sind, dem Wesen der Krankheit als einer hormonellen Dysregulation entsprechend, generalisiert entwickelt.

Eine Unterteilung in ossäre und nicht ossäre Form des p HPT, kann auf Grund der erweiterten Möglichkeiten der radiologischen Technik einschließlich mikroradiographischer Befunde nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Sowohl Hyperplasien als auch Tumoren im Bereich der Nebenschilddrüse können die Erscheinungen eines p HPT verursachen. Am häufigsten werden solitäre Adenome gefunden. Mit großem Abstand folgen multiple Adenome und die etwa gleich häufig auftretenden Hyperplasien. Karzinome sind ausgesprochen selten.

Am Knochen führt der p HPT zu charakteristischen histologischen Veränderungen. Das klassische Vollbild der Ostitis fibrosa cystica generalisata wird nur etwa bei jedem 10. Kranken, mit primärem Hyperparathyreoidismus angetroffen. Bei Anwendung von morphometrischen Auswertmethoden wird jedoch knochenhistologisch ein p HPT ohne Knochenbeteiligung unwahrscheinlich.

Nach neueren bioptischen Befunden gehören die Steigerung der osteozytären Resorption und der lakunären Osteoklasie zu den empfindlichsten Kriterien. Ihre Häufigkeit wird mit 33% bis zu 100% angegeben.

Zur Signifikanz gibt es noch keine zuverlässigen Aussagen. Die Biopsie hat den Vorteil, den zuerst und am stärksten veränderten spongiösen Knochen zu erfassen.

Dieser Umstand, den der p HPT mit zahlreichen anderen generalisierten Osteopathien gemeinsam hat, wird mit den besonderen Belastungs- und Durchblutungsverhältnissen der platten Knochen erklärt, die durch ihre im Vergleich zur Kompakta mehrfach größeren inneren Oberflächen ausgezeichnet sind.

Als charakteristisch für den p HPT werden im einzelnen die folgenden histologischen Befunde beschrieben:

Verstärkte Osteoklasie mit Knochenabbau, vermehrte Osteoidsynthese durch Osteoblasten und Mobilisierung der resorptiven Aktivität der Osteozyten, daneben Endost- und Markfibrose, also das klassische Bild der Ostitis fibrosa generalisata.

Insbesondere Delling (127), (128) weist auf Schwierigkeiten bei der Abgrenzung, vor allem des s HPT hin, die bei alleiniger Betrachtung der Knochenhistologie vor allem bei weniger ausgeprägten Fällen auftreten können.

Aufbauende wie abbauende Funktionen sind also gleichermaßen deutlich gesteigert. Dabei ist die bei enorm vermehrter Kollagenfaserbildung herabgesetzte Fähigkeit zum differenzierten Aufbau von Knochenmatrix für den krankhaften Defekt entscheidender als die Osteoklasie.

Die Gesamtfläche der Howship'schen Lakunen hängt nicht nur vom Ausmaß der Resorption sondern auch des Knochenanbaues ab.

Statistisch läßt sich allerdings keine Beziehung zwischen Resorption und Knochenanbauparametern ermitteln.

Es ist bisher noch nicht klar, welche Fakten letztlich darüber entscheiden, ob, wo und inwieweit eine Knochen-schädigung zustande kommt.

Normokalzämische p HPT-Fälle können sowohl leichte als auch ausgesprochen schwere Knochenveränderungen zeigen.

Zwar sah Olah (121) eine Abhängigkeit der osteoblastären und osteoklastären Aktivität von der Höhe des PTH Spiegels, dennoch konnte Kruse (145) keine einheitliche Beziehung zwischen Strukturparametern und biochemischen Werten darstellen.

Der Annahme, daß Knochenläsionen erst bei langdauerndem p HPT entstehen, steht die Tatsache entgegen, daß Knochenbefall auch bei Kindern vorkommt und daß "primär ossäre Fälle" ein niedrigeres Durchschnittsalter aufweisen.

Eine gegenüber Gesunden verstärkte osteozytäre Aktivität wurde beim p HPT festgestellt, die gut mit dem Parathormonspiegel korreliert.

Zwischen Knochenresorption und der Kalzium- oder der Hydroxyprolinexkretion besteht kein statistisch fassbarer Bezug.

Eine Korrelation besteht zwischen Knochenumbau und dem Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, nicht aber dem Serumkalziumwert.

Histologischer Schweregrad und radiologischer Befund der Knochenveränderungen laufen parallel. Beide korrelieren mit der alkalischen Phosphatase im Serum.

Eine positive Korrelation konnte auch zwischen Anämie, dem Schweregrad des p HPT und den röntgenologischen Veränderungen errechnet werden; keine Beziehung bestand zum Serumphosphatspiegel.

Als Entstehungsmechanismus der Anämie wird eine Ver-

drängung des hämatopoetischen Systems durch Markfibrosierung oder eine schwere Nierenschädigung diskutiert. Gegen die erste Meinung steht, daß keine extrameduläre Blutbildung zu beobachten ist, gegen die zweite Ansicht das postoperative Verschwinden der Anämie.

Auffallend ist in diesem Zusammenhang, die oft enorme Siderinspeicherung innerhalb des fibroblastischen Markgewebes, für die noch keine Erklärung vorliegt.

Die Beziehungen zwischen Knochenveränderungen und Parathormonspiegel bei p HPT sind weder eindeutig noch regelmäßig.

Als zusätzlich konkurrierende Faktoren kommen unterschiedliche mechanische Belastung, Durchblutung, enzymatische Effektoren und Antagonisten, neben verschiedenen Wirkformen des Hormons oder lokalen Gewebsfaktoren in Betracht.

Mit diesen im einzelnen noch ungeklärten Verhältnissen könnte die unsichere Korrelation von Knochen- und Nierenveränderungen beim p HPT, das Vorkommen von normokalzämischer Ostitis fibrosa von Recklinghausen und die Tatsachen der herdförmigen Ausprägungen der histologischen Skelettveränderungen zusammenhängen.

Bisher sind nur grob-quantitative Beziehungen zwischen Epithelkörperchengewicht, Ostitis fibrosa, PTH-Spiegel und Serumcalciumwert bekannt.

Zwar finden sich bei der operativen Revision der Epithelkörperchen bei dieser Krankheit in etwa 2% bis 28% der Fälle morphologische Veränderungen dieser Organe.

Und zweifellos ist die Nebenschilddrüse der Produzent des PTH, das die primäre Ursache der Ostitis fibrosa generalisata darstellt.

Doch sprechen Sektionsbefunde dafür, daß vergleichbare morphologische Befunde an den Parathyreoideae auch ohne

die typische biochemische und klinische Symptomatologie des p HPT und vor allem ohne Ostitis fibrosa generalisata vorkommen.

Beziehungen der Hauptzellhyperplasie zu dieser Erscheinungsform des p HPT und Beziehungen der Veränderungen der sog. wasserhellen Zellen zu den renalen Komplikationen bedürfen weiterer Bestätigung.

C. Material und Methodik

1.1. Patientengut

Unter 14.000 Biopsien aus dem Beckenkamm waren 139 von Patienten mit der klinischen Diagnose p HPT zu finden.

Von diesen Biopsien wurden 89 durch Myelotomie an der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik, Institut Prof. Burkhardt, München, gewonnen.

50 Biopsien wurden der genannten Abteilung von auswärts zur histologischen Verarbeitung und Befundung zugewiesen.

Für die Aufnahme der Fälle in dieser Studie waren die folgenden Kriterien maßgebend:

(Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der 139 untersuchten Fälle).

a) für HPT typische histologische Befunde an operativ entfernten Epithelkörperchen:	50%
1. Hypercalcämie	59%
2. Hypophosphatämie	54%
3. Gastrointestinale Symptome	31%
4. Renale Veränderungen	55%

b) Die 50% an den Epithelkörperchen histologisch nicht
: untersuchten Fälle wurden aus folgenden Kriterien in
die Studie aufgenommen:

1. Hypercalcämie	75%
2. Hypophosphatämie	68%
3. Hypercalcämie und Hypophosphatämie	43%
4. Alkalische Phosphatase erhöht	38%
c) Histologisch mit p HPT vereinbare Knochenveränderungen:	65%
d) Renale Veränderungen (Nephrolithiasis, Nephrocalcinose, Nierenfunktionsein- schränkung, Niereninsuffizienz)	47%
e) Gastrointestinale Befunde (Ulcus, Pankreatitis)	21%

Hieraus ergibt sich folgende Untergliederung:

I. Patienten mit 1 Adenom:	n = 38
Patienten mit 2 Adenomen und mehr:	n = 5
Hyperplasie der EK:	n = 12
Adenom und Hyperplasie:	n = 2
Karzinom:	n = 1

Innerhalb dieser Gruppe wurde versucht einen Bezug herzustellen zwischen der Tumorart bzw. -histologie der Nebenschilddrüsen einerseits, den klinischen Befunden und histologischen Veränderungen am Knochen andererseits.

II. Biochemisch typische Fälle:	n = 91
Biochemisch unauffällige Patienten:	n = 30

III. Renale Veränderungen

a) Nierensteinfreie Patienten:	n = 45
1. mit Osteoklastenindex < 25:	n = 6
2. mit Osteoklastenindex > 25:	n = 39
b) Nierensteinträger:	n = 49
1. mit Osteoklastenindex < 25:	n = 10
2. mit Osteoklastenindex > 25:	n = 39
c) Nephrocalcinose:	n = 3
d) Nierenfunktionseinschränkung:	n = 3
e) Niereninsuffizienz:	n = 10

IV. Gastrointestinale Befunde

a) Ulcus-Patienten:	n = 20
b) Pankreatitis-Patienten:	n = 9

Bei der Aufstellung der Gruppen II bis V wurden die klinischen Aufzeichnungen über die Patienten herangezogen. Leider ist es nicht in allen Fällen gelungen, die erforderlichen Daten zu erhalten.

Für die Unterteilung nach dem Osteoklastenindex wurde der Grenzwert ' 25' festgelegt.

Dieser Wert ist die obere Grenze in unserem normalen Referenzkollektiv.

V. Gruppierung nach histologisch-morphologischen Daten:

a) Knochenvolumen:

1. Knochenvolumen	24%	n = 79
2. Knochenvolumen	24%	n = 60

b) Osteoklastenindex (OK)

1. OK	60	n = 51
2. OK	60-240	n = 64
3. OK	60	n = 24

c) Verhalten der Blutgefäße im Markraum

Starke Vermehrung (semiquantitativ)	n = 5
-------------------------------------	-------

Der Grenzwert=24% für das Knochenvolumen wurde nach dem Durchschnitt des Referenzkollektivs festgelegt.

Mit der letzten Gruppe wurde versucht, Besonderheiten zu erfassen, die mit abnorm gesteigerter Angiogenese verbunden waren.

Für jede der genannten Gruppen wurden Durchschnittswerte aller übrigen Daten gebildet; diese Werte wurden gruppenweise verglichen.

1.2. Referenzkollektiv (Normalfälle)

Als Referenzkollektiv wurden Durchschnittswerte von 48 nach klinischen und histologischen Kriterien gesunden Personen, von denen Myelotomien aus dem Beckenkamm vorlagen, verwendet.

I. Geschlechtsverteilung der Normalfälle

männlich	n = 19
weiblich	n = 29

II. Altersverteilung der Normalfälle

Altersgruppe	Anzahl
bis 25 Jahre	n = 11
25 - 50	n = 25
50 - 65	n = 8
über 65	n = 4

2. Histobiopsie

2.1. Biopsietechnik

Bei etwa 3/4 der Fälle (139 p HPT Patienten und 48 Gesunde) wurde die Biopsie nach dem Verfahren von Burkhardt 1966 (27), (29) in der Medizinischen Klinik (Ziemsenstraße, Innenstadt) der Universität München entnommen.

2.2. Histologische Aufarbeitung

Alle Gewebeproben wurden nach dem von Burkhardt (28) ange-

gegebenen Verfahren unentkalkt in einer gepufferten Formaldehyd-Methanol-Lösung fixiert und anschließend in Methacrylsäure-Methylester eingebettet.

Zur Auswertung gelangten ausschließlich Semi'Dünnschnitte (3 Mikron); von jedem Fall wurden mindestens 5 Präparate durchgesehen, folgendermaßen gefärbt:

- mit Giemsa-Lösung nach Vorbeizung mit Gallaminblau
- Verfahren nach Ladewig zur Darstellung der nicht mineralisierten Knochenmatrix
- Verfahren nach Gomori zur Darstellung von Knochenstrukturen und Fasergewebe
- Färbung mit Turnbullblau bzw. Berliner-Blau zum Nachweis von Eisenablagerungen
- PAS-Methode nach Hotchkiss (aus 15)

3. Morphometrie

Mittels des Punktezählverfahrens nach Hennig (96) (Integrationsokular I der Firma Zeiss) werden ohne Berücksichtigung der Kompaktzone in der Auflichtmikroskopie bei 80-facher Vergrößerung die prozentualen Volumenanteile der folgenden Gewebsstrukturen ermittelt:

1. Spongiöser Knochen
2. Zellmark
3. Fett
4. Osteoid
5. Faserflächen
6. Sinus, Oedem, Erythrozytenextravasate
7. Howship'sche Lakunen und dissezierte Osteoklasie
8. Geflechtknochenanteile

Hierzu wird eine Objektfläche von etwa 16 x 4 mm ausgewertet durch Auszählung der auf die einzelnen Strukturen entfallenden Punkte in 20 aneinandergereihten Okulareinstellungen pro Präparat.

4. Aufstellung der verwerteten klinischen und histologischen Parameter

4.1. Klinische Parameter

- Klinische Diagnose
- Klinische Leitsymptome zur Zeit der Myelotomie und zu Beginn der Erkrankung
- Dauer der Beschwerden und der Krankheit
- BKS
- Organbefunde (Leber, Milz; Lymphknoten)
- Röntgenbefunde: Thorax
 - Stammskelett
 - Extremitäten
 - Magen-Darm
 - Niere
- Blutbild: Hämoglobinwert
 - Erythrozytenzahl
 - HbE
 - Leukozytenzahl
 - Thrombozyten
 - Differentialblutbild
- Therapie
 - (bei p HPT): Operation der Nebenschilddrüsen
 - Medikamentös: Osteoporose-Therapie
 - Eisen
 - Strahlentherapie
 - Dialyse
 - Knochenmarkschädigende Substanzen
- Laborwerte: Calcium, Phosphat im Serum
 - Kreatinin, Quick, Blutungszeit,
 - Gesamtbilirubin, Gerinnungszeit,
 - Alkalische Phosphatase,
 - SGOT, SGPT, LDH
 - Serumeisen, Blutzucker, Lipide
 - Gesamteiweiß, Elektrophorese
 - Immunolog. Besonderheiten, Urinbefunde

4.2. Befunde an den Nebenschilddrüsen

- Epithelkörperchenoperation:
- ja/nein
 - vor/nach Myelotomie
 - Zeitspanne
- Befunde:
- Art des Tumors
 - Lage des Tumors
 - Histologie des Tumors

4.3. Histologische Parameter (Knochen)

Histologische Diagnose und Übereinstimmung mit klinischer Diagnose

- Morphometrie: Volumenprozent: Knochen
- Zellmark
 - Fettmark
 - Osteoid
 - Faser
 - Sinus
 - Oedem + Erythrozytenextravasate
 - Howship'sche Lakunen +
 - diss. Osteoklasie
 - Geflechtknochen
- Strukturwerte : Schnittpunkte ohne Osteoid
- " mit Osteoid
 - " mit Osteoid + OB
 - " Howship'sche Lakunen
- Zahl der Osteoklasten/Feld

Semiquantitative Auswertung:

Spongiosastruktur
Osteoblastischer, Osteoklastischer Umbau
Osteozyten
Menge und Reife von Erythro-, Granulo-,
und Megakaryopoese
Menge der eosinophilen Granulozyten
Menge und Verteilung von Mastzellen
Plasmazellen
Eisen
Fasern
Menge und Veränderung von Gefäßen
Fettverteilung
Nekrotische Umbauvorgänge und Phagozytose
Beschaffenheit der Knochenrinde
Endostale Sinus und Fasern
Lamellensystem

4.4. Rechnerisch ermittelte Strukturwerte

1. S_v : Oberflächendichte der Spongiosa

$$S_v = \frac{\text{Gesamtschnittpunktzahl}}{\text{Felderzahl}} \times K_{sv} \quad (K_{sv} = \frac{4}{\pi \times 36 \times d} \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{mm}^3} \right])$$

Maß für die Grenzfläche der Spongiosa mit dem Markraum pro Volumeneinheit Gesamtknochengewebe.

2. S/v : Spezifische Trabekeloberfläche

$$S/v = \frac{\text{Gesamtschnittpunktzahl}}{\text{Felderzahl}} \times K_{s/v} \quad (K_{s/v} = \frac{4}{\pi \times d} \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{mm}^3} \right])$$

Spongiosaoberfläche in Relation zu einer Spongiosavolumeneinheit. Meßwert entspricht dem reziproken Wert des Spongiosadurchmessers.

3. OS: Grenzfläche mit und ohne Osteoblasten

OS=

$$\frac{(\text{Schnittpkte} + \text{Osteoid}) + (\text{Schnittpkte} + \text{Osteoid} + \text{Osteoblasten})}{\text{Gesamtschnittpunktzahl}} \times 100 \quad (\%)$$

Gesamtosteoidoberfläche in Prozent der Gesamtpongiosa-
oberfläche.

4. S_{vos} : Oberflächendichte des Osteoids

$$S_{vos} = \frac{S_v \times OS}{100} \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{mm}^3} \right]$$

Gesamtosteoidoberfläche in mm^2 pro Volumeneinheit Gesamt-
knochengewebe (mm^3)

5. $\bar{S}$: Mittlere Osteoidsaumbreite

$$\bar{S} = \frac{V_{VO}}{S_{VOs}} \left[\mu \right] \left(V_{VO} = \frac{\text{Osteoidvol. \%} \times 100}{\text{Felderzahl} \times 36} \left[\% \right] \right)$$

Errechnete Osteoidsaumbreite bei bekanntem Osteoidvolumen und bekannter absoluter Oberfläche des Osteoid.

6. IO: Grenzfläche Osteoid ohne Osteoblasten

$$IO = \frac{\text{Schnittpkte mit Osteoid ohne Osteoblasten}}{\text{Gesamtschnittpunktzahl}} \times 100 \left[\% \right]$$

Grenzfläche zwischen dem Osteoid ohne Osteoblasten und dem Markraum des spongiösen Knochens; sogenanntes in-aktives Osteoid.

7. ROBA: Relative Osteoblastenaktivität

$$ROBA = \frac{\text{Schnittpunkte mit Osteoid und Blasten}}{\text{Schnittpkte.Osteoid u.Blasten+Schnittpkte Osteoid}} \times 100 \left[\% \right]$$

Prozentualer Anteil der Grenzfläche Osteoid mit Osteoblasten in Relation zur Gesamtosteoidoberfläche. Dieser Parameter beinhaltet allerdings keine Aussage über die eigentliche zelluläre Aktivität der Osteoblasten.

8. OB: Osteoblastenindex

$$OB = \frac{\text{Schnittpkte mit Osteoid und Blasten}}{\text{Gesamtschnittpunktzahl}} \times 100 \left[\% \right]$$

Ausdehnung der Grenzfläche zwischen Osteoblasten und Oberfläche des Osteoids (aktives Osteoid)

9. H: Grenzfläche Howship'sche Lakunen

$$H = \frac{\text{Schnittpunkte Howship'sche Lakunen}}{\text{Gesamtschnittpunktzahl}} \times 100 \left[\begin{array}{c} \text{ } \\ \text{\%} \end{array} \right]$$

Grenzfläche der Howship'sche Lakunen mit dem angrenzenden Markraum in Prozent der Gesamtoberfläche des spongiösen Knochens.

10. OK: Osteoklastenindex

$$OK = \frac{\text{Zahl der Osteoklasten pro Feld}}{\text{Gesamtschnittpunktzahl}} \times K_{oi} \quad (K_{oi} = 900 \times \pi \times d)$$

Zahl der Osteoklasten pro gemessene Spongiosagesamtoberfläche.

11. IS: Inaktive Spongiosaoberfläche

$$IS = \frac{GSP - (SP_{Osteoid} + \text{Blasten} + SP_{Osteoid} + \text{Schnittpkte Howship'sche L.})}{\text{Gesamtschnittpunktzahl GSP}} \times 100 \left[\begin{array}{c} \text{ } \\ \text{\%} \end{array} \right]$$

Anteil der inaktiven, sogenannten neutralen Spongiosaoberfläche an der Gesamtspongiosaoberfläche in Prozent.

12. S_{vis} : Oberflächendichte der inaktiven Spongiosa

$$S_{vis} = \frac{S_v \times IS}{100} \left[\begin{array}{c} \text{mm}^2 / \text{mm}^3 \end{array} \right]$$

Inaktive Spongiosaoberfläche in mm^2 pro Volumeneinheit Gesamtknochengewebe (mm^3).

5. Statistische Methodik

Retrospektive Erhebungen wie sie im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurden, können sich nicht auf Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit stützen. (103) Demzufolge wurde auf Signifikanzangaben verzichtet. Häufigkeitsunterschiede wurden deskriptiv mittels Prozentwerten bzw. ²- Werten mit Freiheitsgraden angegeben (175).

6. Datenerfassung und Auswertung *

Mit Hilfe von Datenerfassungsbögen wurden die in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten klinischen und histologischen Parameter für jeden Patienten verschlüsselt und auf Lochkarten übertragen. Hierbei wurde durch unabhängiges Lochen und Prüfen garantiert, daß der Fehler unter ein Prozent liegt.

Ausgewertet wurden dann die Daten mit der Datenverarbeitungsanlage (Siemens 4004/151) des Rechenzentrums des Klinikums Großhadern mittels des "Sammel- und Auswertungssystems volldynamischer Datenbestände" (SAVOD).

SAVOD-Q ist ein Auswertungssystem für medizinische Massendaten (163), (182), (183) dessen Hauptmerkmale weitgehende FORTRAN-Programmierung und interaktive Aufbereitungsmethoden sind.

Mit dem System SAVOD werden medizinische Untersuchungsergebnisse und Meßwerte im Dialog ausgewertet.

Der Dialogteil bietet u.a. folgende Funktionsprozeduren die auch zur Auswertung der vorliegenden Studie benützt wurden:

- Auszählung von logisch verknüpften Häufigkeitsanfragen
- Identifikation von Einzelfällen und Ausgabe ihrer Fragebögen
- Bildung von Untergruppen für weitere Auswertung (Zufallsstichproben etc.)

- Erzeugung neuer Merkmale durch Transformation, Klassifikation, Summenscorebildung oder durch logische Verknüpfung bereits vorhandener Merkmale
- absolute und relative Histogramme und Perzentilberechnung
- Berechnung von Basisstatistik für quantitative Merkmale, Mittelwertsvergleich und Streudiagramme
- Analyse von Kontingenztafeln usw. (115).

* Für die Datenaufbereitung und statistische Beratung schulde ich besonderen Dank Herrn P. Sandel vom Institut für klinische Chemie am Klinikum Großhadern.

7. Darstellung und Beurteilung der histologischen Parameter

- Hämatopoetisches System

Folgende Parameter wurden erfaßt:

1. Menge der Fettzellen: Menge des blutbildenden Parenchyms
2. Dichte des Zellmarks (Zellzahl/Flächeneinheit)
3. Quantitative Verhältnisse der verschiedenen Markzellen

- Menge der Erythropoese,

erkennbar vor allem als Grüppchen von Erythroblasten verschiedener Reifungsstufen in Lagebeziehung zu den Sinuskapillaren.

- Menge der Erythropoese,

erfaßbar als Überwiegen einer der drei Reifungsstufen: Proerythroblasten, Erythroblasten und Normoblasten.

- Menge der Granulopoese,

beurteilt nach dem Vorkommen unreifer Zellen in Beziehung zu Knochenbälkchen und Kapillaren, bzw. reifer Zellen inmitten der Markräume.

- Reife der Granulopoese,

beurteilt nach Überwiegen einzelner von 4 Reifungsstufen: Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten, stab- und segmentkernige Granulozyten.

- Megakaryopoese

Beurteilung nach geschätzter Menge und Reife der Megakaryocyten im Vergleich zur Norm.

- Eisen im Knochenmark,

beurteilt nach homogenem und körnigem Siderinvorkommen in Retikulumzellen, Histiozyten und Endothelien im Vergleich mit Normalfällen.

- Knochenmarksgefäße,

beurteilt nach dem quantitativen Vorkommen von Arterien, Arteriolen, arteriellen Kapillaren und venösen Sinus im Vergleich zur Norm.

Knochenumbau:

Bei der Erfassung von Sinusendothelien, Endostzellen, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten, Gewebsmastzellen, Plasmazellen und Lymphozyten im Schnittbild wurde von den im Farbatlas der klinischen Histopathologie vom Knochenmark (Burkhardt, 1970) (29) niedergelegten Befunden ausgegangen.

Die erwähnten histologischen Parameter wurden in Art und Ausmaß ihrer Veränderungen im Vergleich zum Normalbild nach einer sorgfältigen Durchmusterung der einzelnen histologischen Präparate und unter Einbeziehung der genannten Färbemethoden registriert, semiquantitativ und quantitativ ausgewertet und verglichen.

D. Ergebnisse

1. Klinische Daten insgesamt und in den einzelnen Gruppen

1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

1.1.1. Geschlechtsverteilung

- a) Im Gesamtkollektiv der Patienten (p HPT: n=139) ergibt sich eine Geschlechtsverteilung wie folgt:

weiblich	62,5 %
männlich	37,5 %

Dabei errechnet sich ein Quotient von weiblich/männlich von 1,7

- b) Die höchsten Anteile männlicher Patienten wurden in folgenden Untergruppen vorgefunden:

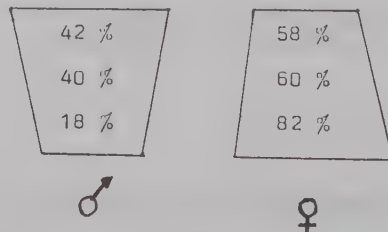
1. Ulcus mit 59 %
2. Pankreatitis mit 60 %
3. Nephrocalcinose mit 67 %

- c) Auffallend ist beim Vergleich innerhalb der Tumorgruppe ein Abnehmen des Anteils männlicher Patienten und ein Anstieg weiblicher Patienten von der Adenom - zur Hyperplasie - Gruppe:

Adenom (1 Adenom)

Adenom (2 und mehr)

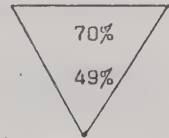
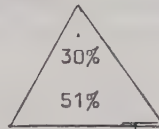
Hyperplasie



- d) Ferner erhöht sich der Teil weiblicher Patienten von der Gruppe Knochenvolumen $\% > 24\%$ zur Gruppe Knochenvolumen $\% < 24\%$ von 49% auf immerhin 70%, was einer Steigerung von etwa 43% entspricht.

Knochenvolumen $\% < 24\%$

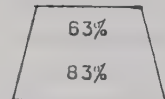
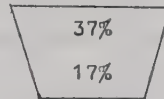
Knochenvolumen $\% > 24\%$



- e) Eine starke Diskrepanz hinsichtlich der Geschlechtsverteilung herrscht auch zwischen den Untergruppen Laborchemisch gesichert und Laborchemisch unauffällig:

Laborchemisch gesichert

Laborchemisch unauffällig



Übersichtstabelle: Geschlechtsverteilung

Patientengruppe	männlich(%)	weiblich(%)	Quotient: weibl. männl.	Fall- zahl
p HPT insgesamt	37,5	62,5	1,7	139
Ulcus	59	41	0,7	20
Pankreatitis	60	40	0,7	9
Nierenstein- träger	37	63	1,7	49
+ OK < 25	35	65	1,9	10
+ OK > 25	38	62	1,6	39
Nierensteinfreie	32	68	2,1	45
+ OK < 25	33	67	2,0	6
+ OK > 25	31	69	2,2	39
Nephrocalcinose	67	33	0,5	3
Nierenfunktions- einschränkung	25	75	3,0	4
Nieren- insuffizienz	30	70	2,3	10
Laborchemisch gesichert	37	63	1,7	91
<u>Laborchemisch unauffällig</u>	17	83	4,9	30

Fortsetzung: Übersichtstabelle: Geschlechtsverteilung

Patientengruppe	männlich(%)	weiblich(%)	Quotient: weibl. männl.	Fall- zahl
Operativ gesichert	36,7	63,3	1,7	58
Adenom	42	58	1,4	38
2. Adenome u. mehr	40	60	1,5	5
Hyperplasie	18	82	4,6	12
Adenom und Hyperplasie	/	100	/	2
<u>Carcinom</u>	100	/	/	1
Knochen Vol % < 24 %	30	70	2,3	79
Knochen Vol % > 24 %	51	49	1,0	60
OK < 60	40	60	1,5	51
OK 60-240	30	70	2,3	64
OK > 240	37	63	1,7	24
Gefäßreaktion stark	40	60	1,5	5

1.1.2. Altersverteilung

- 2.a) Das Gesamtkollektiv p HPT n=139 umfaßt einen Altersbereich von 17 bis 87 Jahre, wobei sich ein Durchschnittsalter von 50,6 Lebensjahren errechnete.
- b) Deutliche Differenzen der Altersverteilung zeigen sich im Vergleich der Gruppen: Nierensteinfreie Patienten und Nierensteinträger. Die Unterschiede der Durchschnittsalter liegen in einem Bereich von 4 bis 10 Jahren, wobei sich in der Gruppe der Nierensteinfreien die älteren Patienten befinden.

Gruppe	Durchschnittsalter		Gruppe
N-stein ⊕	46,2	51,2	N-stein ⊖
+ OK < 25	42,3	52,2	+ OK < 25
+ OK > 25	47,2	51,1	+ OK > 25

- c) Eine Steigerung von beinahe 6 Jahren weist das Durchschnittsalter der Gruppe Knochenvolumen% < 24% gegenüber der Gruppe Knochenvolumen% > 24% auf. Zum Teil ist dies sich auf altersbedingte Abbauvorgänge zurückzuführen.

Gruppe	min	mittel	max
Knochenvol. % < 24%	24	53,1	87
Knochenvol. % > 24%	17	47,5	79

- d) Eine Verschiebung von 10 Jahren, von 47,5 zu 57,9 zeigt das Durchschnittsalter der Gruppen $OK < 60$, $OK\ 60-240$ und $OK > 240$.

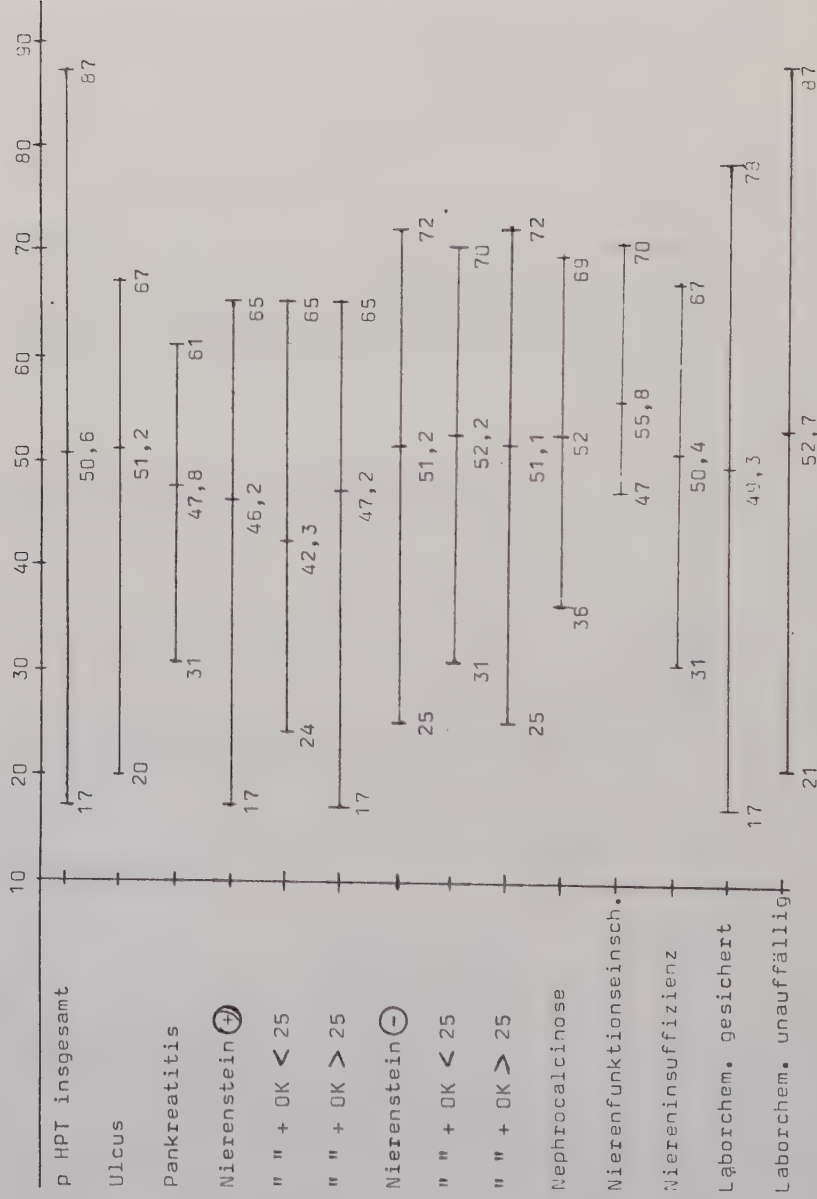
Gruppe	min	mittel	max
Osteoklastenindex < 60	17	47,5	70
Osteoklastenindex $60-240$	20	51,4	79
Osteoklastenindex > 240	25	57,9	87

- e) Ebenso weisen die Patienten der Gruppe: Laborchemisch unauffällig ein um über 3 Jahre höheres Durchschnittsalter auf als die der Gruppe: Laborchemisch gesichert.

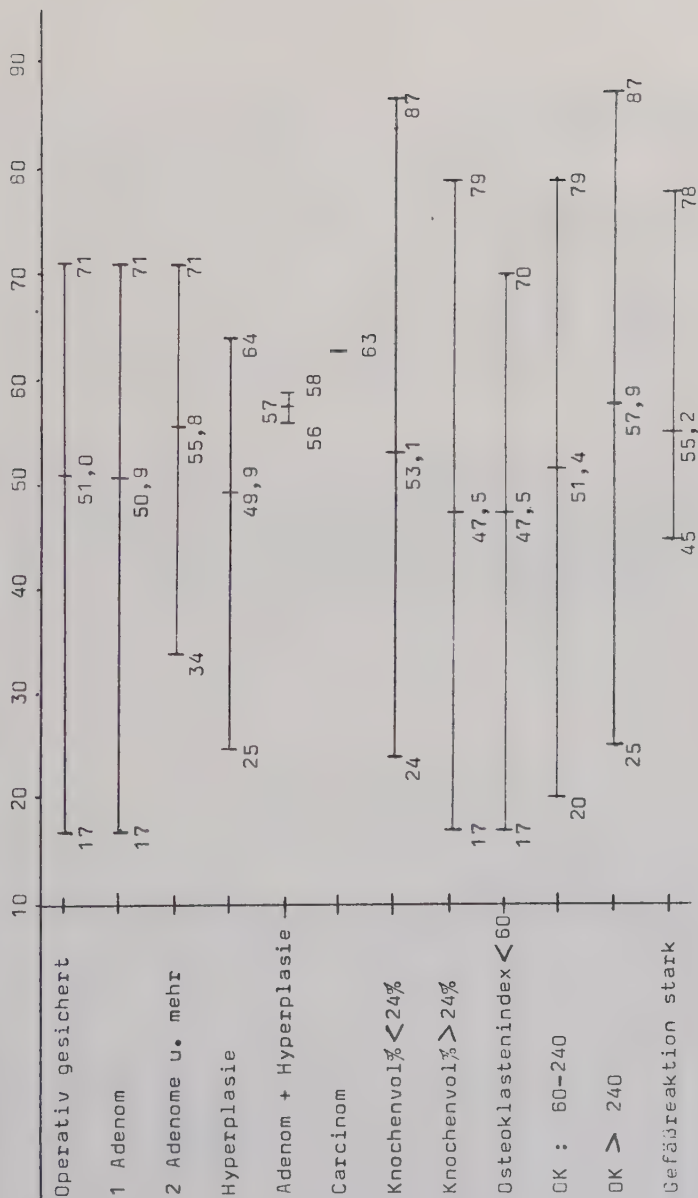
Gruppe	min	mittel	max
Laborchemisch gesichert	17	49,3	78
Laborchemisch unauff.	21	52,7	87

Übersichtsgraphik:

Altersverteilung



Fortsetzung: Übersichtsgraphik: Altersverteilung

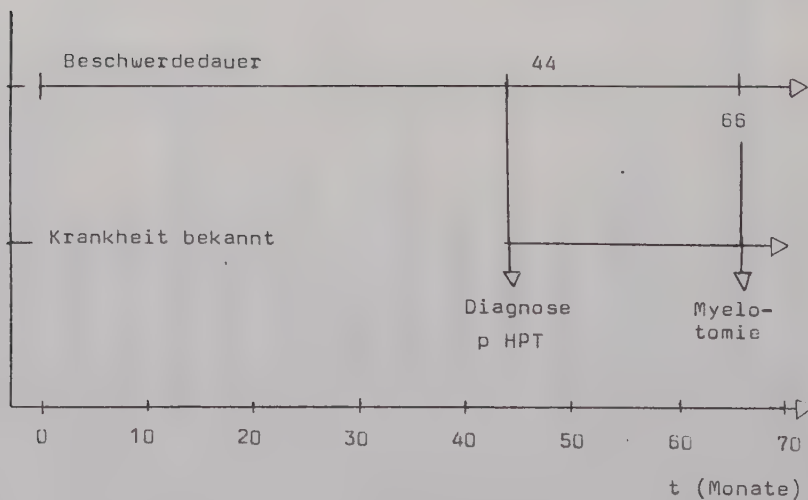


1.2. Krankheitsdauer

Bei der Auswertung dieses Punktes wurden zwei verschiedene Aspekte berücksichtigt:

1. Dauer der Beschwerden
2. Zeit seit der die Krankheit bekannt ist bzw. die Diagnose primärer Hyperparathyreoidismus gestellt worden ist.

a) Im Durchschnitt aller Patienten (p HPT insgesamt = 139 Fälle) zeigte sich eine Beschwerdedauer von etwa 66 Monaten. Die Krankheit war im Mittel etwa 22 Monate bekannt, d.h. nach einer Beschwerdedauer von ca. 44 Monaten wurde die Diagnose gestellt.



b) Bildet man, unter Berücksichtigung des Osteoklastenindex,
2 große Patientengruppen:

1. leichter bis mittlerer

Schweregrad des p HPT : OK : 0-240 (n=115)

2. schwere, exzessive

Verlaufsformen : OK > 240 (n=24)

so zeigt sich folgende Verteilung

Gruppe	OK: 0-240	OK > 240
Krankheitsdauer	~ 27 Monate	~ 3 Monate
Geschwerdedauer	~ 80 Monate	~ 7 Monate

1.3. Symptome bei p HPT

Aus den Angaben in den Krankenblättern der einzelnen Patienten wurden zwei getrennte Listen erstellt; in der einen wurden die Leitsymptome zu Beginn der Erkrankung, in der anderen die Leitsymptome zur Zeit der Myelotomie aufgeführt.

Dabei wurden folgende Punkte berücksichtigt:

- Schmerz
- Fieber
- Gewichtsabnahme
- Müdigkeit
- Übelkeit, Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Ikterus
- Hb ↓, Hb ↑
- Leukos ↓, Leukos ↑
- Thrombozyten ↓, Thrombozyten ↑
- Panzytopenie
- pathologisches Differentialblutbild
- Spontanfraktur
- röntgenologische Skelettveränderungen
- Milz vergrößert
- Leber vergrößert
- Milz und Leber vergrößert
- Hautveränderungen
- Polydipsie, Polyurie
- Obstipation
- Hypo- Areflexie
- psychische Veränderungen (depressive Verstimmung
Reizbarkeit)
- rheumatische Beschwerden
- Hypertonie

In den folgenden Tabellen sollen nur noch die Punkte berücksichtigt werden, zu denen im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt: n=139) Angaben vorlagen:

Klinische Leitsymptome bei p HPT:

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	7,4 %	(10)	2,1 %	(3)
Übelkeit, Erbrechen	2,9 %	(4)	2,1 %	(3)
Gewichtsabnahme	1,4 %	(2)	1,4 %	(2)
Obstipation	2,1 %	(3)	1,4 %	(2)
Polyurie, Polydipsie	11,0%	(15)	3,6 %	(5)
psychische Veränderungen	7,4 %	(10)	3,6 %	(5)
Hypo-Areflexie	1,4 %	(2)	1,4 %	(2)
Müdigkeit	3,6 %	(5)	2,1 %	(3)
Schmerz	21,6%	(30)	13,7%	(19)
rheumat. Beschwerden	2,1 %	(3)	0,7 %	(1)
Hypertonie	2,9 %	(4)	1,4 %	(2)
röntgenolog. Skelettveränderungen	24,5%	(34)	12,9%	(18)
Spontanfraktur	0,7 %	(1)	0,7 %	(1)
Blutchemieveränderungen	15,8%	(22)	50,4%	(70)
BKS	2,9 %	(4)	2,1 %	(3)
	pro- zentual	absolut	pro- zentual	absolut

Untergliedert nach einzelnen Symptomkomplexen zeigt sich folgendes:

1. Zu Beginn der Erkrankung:

Appetitlosigkeit:	7,4 %		Gastrointestinale Beschwerden 14 %
Übelkeit, Erbrechen:	2,9 %		
Gewichtsabnahme:	1,4 %		
Obstipation:	2,1 %		

Polyurie:	11,0 %		Renale Symptomatik 11 %
Polydipsie:			

psychische Veränd.:	7,4 %		psychisch-neurolog. Veränderungen 12 %
Hypo-Areflexie:	1,4 %		
Müdigkeit:	3,6 %		

röntgenologische Skelettveränderungen:	24,5 %		Skelettbeteiligung 25 %
Spontanfrakturen:	0,7 %		

Blutchemiever- änderungen :	15,8 %		Laborveränderungen 19 %
BKS ↑	2,9 %		

Schmerz 21,6 %

rheumatische
Beschwerden 2,1 %

Hypertonie 2,9 %

2. Zum Zeitpunkt der Myelotomie

Appetitlosigkeit:	2,1 %		Gastrointestinale Beschwerden 7,0 %
Übelkeit, Erbrechen:	2,1 %		
Gewichtsabnahme:	1,4 %		
Obstipation:	1,4 %		
Polyurie	3,6 %		Renale Symptomatik 3,6 %
Polydipsie			
Psychische Veränd.:	3,6 %		psychisch-neurolog. Veränderungen 7 %
Hypo-Areflexie:	1,4 %		
Müdigkeit:	2,1 %		
röntgenologische Skelettveränderungen:	12,9 %		Skelettbeteiligung 14 %
Spontanfrakturen:	0,7 %		
Blutchemiever- änderungen:	50,4 %		Laborveränderungen 53 %
BKS ↑	2,1 %		
Schmerz	13,7 %		
rheumatische Beschwerden	0,7 %		
Hypertonie	1,4 %		

Beim Vergleich der beiden Tabellen fällt auf, daß jederzeit in eigentlich allen, von primärem Hyperparathyreoidismus und Hypercalcämie betroffenen Organsystemen Symptome auftreten können. Zum Zeitpunkt der Myelotomie überwiegen eindeutig die Blutchemieveränderungen. Während zu Beginn der Erkrankung laborchemische Veränderungen im Sinne eines p HPT diagnostisch nur bei jedem 6. Patienten eine Rolle spielten, sind sie zum Zeitpunkt der Myelotomie bei fast jedem 2. Patienten miteinbezogen.

Die von den Patienten angegebenen Schmerzen sind nur in den wenigsten Fällen genau zu lokalisieren.

Die nun folgenden Tabellen in denen Absolutwerte und Prozentzahl aufgeführt sind sollen eine Übersicht und einen direkten Vergleich einzelner Untergruppen ermöglichen.

Darstellung der Leitsymptome in den einzelnen Gruppen, zu Beginn der Erkrankung und zum Zeitpunkt der Myelotomie:

1. Klinischer Symptomenkreis

Ulcus (n=20)

Symptome	Zu Beginn der Erkrankung		Zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	10 %	(2)	10 %	(2)
Übelkeit, Erbrechen	20 %	(4)	15 %	(3)
Gewichtsabnahme	10 %	(2)	/	/
Röntg. Skelettveränd.	5 %	(1)	15 %	(3)
psych. Veränderungen	10 %	(2)	5 %	(1)
Müdigkeit	5 %	(1)	10 %	(2)
Blutchemieveränd.	25 %	(5)	30 %	(6)
Schmerz	15 %	(3)	15 %	(3)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Pankreatitis (n=9)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	55 %	(5)	11 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	/	/	11%	(1)
Gewichtsabnahme	/	/	22 %	(2)
Obstipation	22 %	(2)	11 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	22 %	(2)	11 %	(1)
Schmerz	/	/	11 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	/	/	11 %	(1)
BKS ↑	/	/	11 %	(1)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Nierensteinträger (n=49)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	4 %	(2)	/	/
Übelkeit, Erbrechen	2 %	(1)	2 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	25 %	(12)	8 %	(4)
psych. Veränderungen	8 %	(4)	8 %	(2)
Hypo-Areflexie	2 %	(1)	2 %	(1)
Müdigkeit	2 %	(1)	4 %	(2)
Schmerz	20 %	(10)	27 %	(13)
Hypertonie	2 %	(1)	2 %	(1)
röntgen. Skelettveränd.	14 %	(7)	10 %	(5)
Blutchemieveränd.	18 %	(9)	39 %	(19)
BKS ↑	2 %	(1)	2 %	(1)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Nierensteinfreie Patienten (n=45)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	7 %	(3)	/	/
Übelkeit, Erbrechen	2 %	(1)	2 %	(1)
Gewichtsabnahme	2 %	(1)	2 %	(1)
Obstipation	2 %	(1)	4 %	(2)
Polyurie, Polydipsie	7 %	(3)	4 %	(2)
psych. Veränderungen	7 %	(3)	7 %	(3)
Müdigkeit	7 %	(3)	4 %	(2)
Schmerz	11 %	(5)	16 %	(7)
rheumat. Beschwerden	2 %	(1)	2 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	27 %	(12)	13 %	(6)
Spontanfraktur	2 %	(1)	2 %	(1)
Blutchemieveränd.	22 %	(10)	44 %	(20)
BKS ↑	2 %	(1)	2 %	(1)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Nephrocalcinose-Patienten (n=3)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Müdigkeit	25 %	(1)	/	/
Schmerz	75 %	(3)	17 %	(1)
Hypertonie	/	/	17 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	/	/	17 %	(1)
Blutchemieveränd.	/	/	50 %	(3)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Nierenfunktionseinschränkung (n=4)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Gewichtsabnahme	/	/	6 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	50 %	(3)	38 %	(3)
Schmerz	17 %	(1)	/	/
röntg. Skelettveränd.	17 %	(1)	6 %	(1)
Blutchemieveränd.	17 %	(1)	38 %	(3)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Niereninsuffiziente Patienten (n=10)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Müdigkeit	8 %	(1)	/	/
Polyurie, Polydipsie	42 %	(5)	23 %	(3)
Schmerz	8 %	(1)	8 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	8 %	(1)	23 %	(3)
Spontanfraktur	17 %	(2)	8 %	(1)
Blutchemieveränd.	17 %	(2)	39 %	(5)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Laborchemisch gesichert (n=91)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung	zum Zeitpunkt der Myelotomie
Appetitlosigkeit	8 % (7)	1 % (1)
Übelkeit, Erbrechen	2 % (2)	1 % (1)
Gewichtsabnahme	1 % (1)	1 % (1)
Obstipation	3 % (3)	2 % (2)
Polyurie, Polydipsie	11 % (10)	3 % (3)
psych. Veränderungen	7 % (6)	2 % (2)
Hypo-Areflexie	2 % (2)	2 % (2)
Müdigkeit	3 % (3)	2 % (2)
Schmerz	14 % (13)	11 % (10)
rheumat. Beschwerden	1 % (1)	1 % (1)
Hypertonie	3 % (3)	1 % (1)
röntg. Skelettveränd.	22 % (20)	11 % (10)
Spontanfraktur	1 % (1)	1 % (1)
Blutchemieveränd.	19 % (17)	57 % (50)
BKS ↑	2 % (2)	1 % (1)
	prozentual absolut	prozentual absolut

Laborchemisch unauffällig (n=30)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	6 %	(2)	3 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	3 %	(1)	3 %	(1)
Gewichtsabnahme	3 %	(1)	3 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	8 %	(3)	6 %	(2)
psych. Veränderung	8 %	(3)	8 %	(3)
Müdigkeit	6 %	(2)	3 %	(1)
Schmerzen	53 %	(12)	19 %	(7)
rheumat. Beschwerden	3 %	(1)	3 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	19 %	(7)	19 %	(7)
Blutchemieveränd.	8 %	(3)	28 %	(10)
BKS ↑	3 %	(1)	6 %	(2)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Gesamtübersicht: Operativ gesicherte Fälle (n=58)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	7 %	(4)	2 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	4 %	(2)	2 %	(1)
Gewichtsabnahme	2 %	(1)	2 %	(1)
Obstipation	2 %	(1)	2 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	10 %	(6)	4 %	(2)
psych. Veränderungen	5 %	(3)	5 %	(3)
Hypo-Areflexie	4 %	(2)	4 %	(2)
Müdigkeit	4 %	(2)	4 %	(2)
Schmerz	29 %	(17)	22 %	(13)
Hypertonie	4 %	(2)	2 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	17 %	(10)	22 %	(13)
Spontanfraktur	2 %	(1)	2 %	(1)
Blutchemieveränd.	9 %	(5)	29 %	(17)
BKS ↑	4 %	(2)	/	/
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Adenom-Gruppe (n=38)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	6 %	(2)	3 %	(1)
Übelkeit	6 %	(2)	/	/
Gewichtsabnahme	/	/	3 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	8 %	(3)	3 %	(1)
psych. Veränderung	8 %	(3)	8 %	(3)
Hypo-Areflexie	3 %	(1)	3 %	(1)
Schmerzen	21 %	(8)	26 %	(10)
Hypertonie	6 %	(2)	6 %	(2)
röntg. Veränderung	18 %	(7)	24 %	(9)
Spontanfraktur	3 %	(1)	3 %	(1)
Blutchemieveränd.	11 %	(4)	16 %	(6)
BKS ↑	3 %	(1)	/	/
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Hyperplasie (n=12)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		Zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	8 %	(1)	/	/
Obstipation	8 %	(1)	8 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	8 %	(1)	/	/
Hypo-Areflexie	8 %	(1)	8 %	(1)
Müdigkeit	8 %	(1)	8 %	(1)
Schmerz	23 %	(3)	15 %	(2)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Fortsetzung: Hyperplasie (n=12)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
röntg.Skelettveränd.	23 %	(3)	31 %	(4)
Blutchemieveränd.	8 %	(1)	31 %	(4)
BKS ↑	8 %	(1)	/	/
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

2 Adenome und mehr (n=5)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Müdigkeit	/	/	11 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	/	/	11 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	20 %	(1)	11 %	(1)
Schmerz	80 %	(4)	11 %	(1)
röntg.Skelettveränd.	/	/	11 %	(1)
Blutchemieveränd.	/	/	44 %	(4)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Adeom und Hyperplasie (n=2)

Symptom	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Gewichtsabnahme	25 %	(1)		
Polyurie, Polydipsie	25 %	(1)		
Müdigkeit	25 %	(1)		
Schmerz	25 %	(1)		
röntg. Skelettveränd.	/	/	50 %	(2)
Blutchemieveränd.	/	/	50 %	(2)
BKS ↑	/	/	/	/
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Karzinom (n=1)

Beim Karzinom-Patienten waren zu Beginn der Erkrankung die Leitsymptome Schmerzen (Ulcus-Schmerzen) und Appetitlosigkeit, zum Zeitpunkt der Myelotomie waren röntgenologische Skelettveränderungen und Blutchemieveränderungen.

Darstellung der nach histologischen Kriterien erstellten Gruppen:

Knochenvolumen $< 24\%$ (n=79)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	10 %	(8)	3 %	(2)
Übelkeit, Erbrechen	4 %	(3)	1 %	(1)
Gewichtsabnahme	1 %	(1)	1 %	(1)
Obstipation	1 %	(1)	1 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	10 %	(8)	4 %	(3)
psych. Veränderung	6 %	(5)	4 %	(3)
Hypo-Areflexie	1 %	(1)	1 %	(1)
Müdigkeit	3 %	(2)	1 %	(1)
Schmerz	15 %	(12)	10 %	(8)
rheumat. Beschwerden	/	/	/	/
Hypertonie	1 %	(1)	1 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	25 %	(20)	10 %	(8)
Spontanfraktur	1 %	(1)	1 %	(1)
Blutchemieveränd.	18 %	(14)	60 %	(47)
BKS ↑	3 %	(2)	1 %	(1)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Knochenvolumen $> 24\%$ (n=60)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	3 %	(2)	2 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	1 %	(1)	3 %	(2)
Gewichtsabnahme	1 %	(1)	2 %	(1)
Obstipation	3 %	(2)	2 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	10 %	(7)	3 %	(2)
psych. Veränderung	7 %	(5)	3 %	(2)
Hypo-Areflexie	1 %	(1)	2 %	(1)
Müdigkeit	4 %	(3)	3 %	(2)
Schmerz	26 %	(18)	18 %	(11)
rheumat. Beschwerden	4 %	(3)	2 %	(1)
Hypertonie	4 %	(3)	2 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	20 %	(14)	17 %	(10)
Spontanfraktur	/	/	/	/
Blutchemieveränd.	11 %	(8)	38 %	(23)
BKS ↑	3 %	(2)	3 %	(2)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Osteoklastenindex < 60 (n=51)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	6 %	(3)	2 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	2 %	(1)	4 %	(2)
Gewichtsabnahme	2 %	(1)	/	/
Obstipation	2 %	(1)	/	/
Polyurie, Polydipsie	7 %	(4)	4 %	(2)
psych. Veränderung	7 %	(4)	4 %	(2)
Hypo-Areflexie	/	/		
Müdigkeit	4 %	(2)	2 %	(1)
Schmerz	17 %	(10)	17 %	(8)
rheumat. Beschwerden	2 %	(1)	/	/
Hypertonie	4 %	(2)	/	/
röntg. Skelettveränd.	14 %	(8)	7 %	(3)
Spontanfraktur	/	/	/	/
Blutchemieveränd.	17 %	(10)	54 %	(25)
BKS ↑	7 %	(4)	4 %	(2)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Osteoklastenindex 60-240 (n=64)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	2 %	(1)	2 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	2 %	(1)	/	/
Gewichtsabnahme	2 %	(1)	/	/
Obstipation	2 %	(1)	2 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	10 %	(6)	3 %	(2)
psych. Veränderungen	7 %	(4)	5 %	(3)
Hypo-Areflexie	3 %	(2)	3 %	(2)
Müdigkeit	3 %	(2)	2 %	(1)
Schmerz	22 %	(13)	14 %	(8)
rheumat. Beschwerden	3 %	(2)	2 %	(1)
Hypertonie	2 %	(1)	2 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	25 %	(15)	9 %	(5)
Spontanfraktur	2 %	(1)	2 %	(1)
Blutchemieveränd.	15 %	(9)	54 %	(31)
BKS ↑	/	/	2 %	(1)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Osteoklastenindex > 240 (n=24)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	15 %	(6)	3 %	(1)
Übelkeit, Erbrechen	5 %	(2)	3 %	(1)
Gewichtsabnahme	/	/	6 %	(2)
Obstipation	3 %	(1)	3 %	(1)
Polyurie, Polydipsie	13 %	(5)	3 %	(1)
psych. Veränderung	5 %	(2)	/	/
Hypo-Areflexie	/	/	/	/
Müdigkeit	3 %	(1)	3 %	(1)
Schmerz	18 %	(7)	9 %	(3)
rheumat. Beschwerden	/	/	/	/
Hypertonie	3 %	(1)	3 %	(1)
röntg. Skelettveränd.	28 %	(11)	29 %	(10)
Spontanfraktur	/	/	/	/
Blutchemieveränd.	8 %	(3)	40 %	(14)
BKS ↑	/	/	/	/
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Gefäßreaktion stark (n=5)

Symptome	zu Beginn der Erkrankung		zum Zeitpunkt der Myelotomie	
Appetitlosigkeit	17 %	(1)	/	/
Müdigkeit	33 %	(2)	/	/
röntg.Skelettveränd.	/	/	29 %	(2)
Hypertonie	/	/	14 %	(1)
Blutchemieveränd.	50 %	(3)	57 %	(4)
	prozentual	absolut	prozentual	absolut

Leber, Milz, Lymphknoten

normal 79 %

vergrößert 17 %

stark vergrößert 4 %

Im Gesamtkollektiv zeigten mehr als 20 % eine Vergrößerung der Leber.

Milz und Lymphknoten zeigten in keinem Fall pathologische Veränderungen.

1.4. Röntgenologische Veränderungen

Bei der Auswertung der radiologischen Befunde waren wir angewiesen auf die Angaben im beiliegenden Krankenblatt.

Verglichen wurden die Befunde der einzelnen Patientengruppen untereinander und zwar von folgenden Regionen:

1. Thorax-Übersicht
2. Skelett-Stamm
3. Skelett-Extremitäten
4. Magen-Darm-Trakt
5. Niere

Bei Punkt 2 und 3 wurden die Veränderungen auch noch hinsichtlich ihres Auftretens aufgeschlüsselt:

- a) diffus
- b) unilokulär
- c) multilokulär

1.4.1. Thorax

Im Rahmen der bei den einzelnen Patienten durchgeführten röntgenologischen Thoraxuntersuchungen wurden folgende Punkte ausgewertet:

1. Infiltrat
2. Mediastinalverbreiterungen
3. pathologische Herz - und Kreislaufverhältnisse
4. Erguß
5. Kombinationen von 1-4

Bei der Aufschlüsselung der Befunde aller 139 Patienten (p.HPT insgesamt) ergab sich hierbei die Verteilung:

normal	60 %
Infiltrat	10 %
Mediastinalverbreiterung	12 %
path. Herz-Kreislaufbefund	16 %
Erguß	2 %

Beim Vergleich dieser Werte mit denen in den einzelnen Untergruppen lassen sich insbesondere bei den Punkten "pathologische Herz-Kreislaufbefunde" und "Mediastinalverbreiterung" unterschiedliche Ergebnisse und Tendenzen erkennen.

a) Mediastinalverbreiterung

Bei der Patientengruppe mit Ulkus war festzustellen, daß immerhin 23 % eine Mediastinalverbreiterung aufwiesen, also fast jeder 4. Patient.

Hingegen fehlten bei den Patienten der Gruppe mit Pankreatitis Hinweise auf eine Verbreiterung des Mediastinums.

Interessant ist auch der Vergleich der Gruppen Nierenstein (+) (n=49) und Nierenstein (-) (n=45).

Bei Patienten mit Nierensteinen liegen keine Angaben über eine eventuelle Mediastinalverbreiterung vor. Dagegen war in der Gruppe Nierenstein (-) in immerhin 20 % der Fälle eine Mediastinalverbreiterung festzustellen.

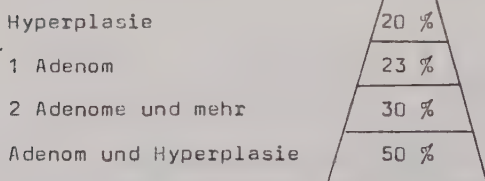
Nierenstein (+)	0
" " + OK < 25	0
" " + OK > 25	0

Nierenstein (-)	20 %
" " + OK < 25 %	17 %
" " + OK > 25 %	22 %

33 % der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und 9 % der Fälle mit Niereninsuffizienz wiesen eine Verbreiterung des Mediastinums auf. In der Nephrocalcinose-Gruppe war in keinem Fall ein derartiger Befund zu erheben.

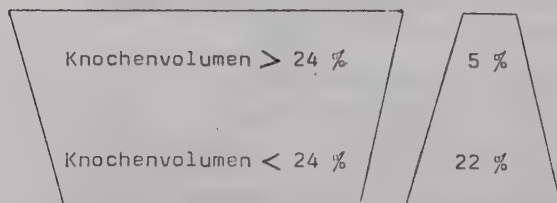
In den Gruppen "Laborchemisch unauffällig" und "Laborchemisch gesichert" betrug die Häufigkeit von Mediastinalverbreiterungen, in Übereinstimmung mit der Gesamtgruppe (p HPT: n=139), etwa 12 %.

Ausgehend von der Gruppe "Nebenschilddrüsen-Hyperplasie" (20 %) findet sich eine Zunahme der Häufigkeit von Mediastinalverbreiterungen bei der Adenom-Gruppe (23 %), der Gruppe "2 Adenome und mehr" (30 %) und der Gruppe "Adenom und Hyperplasie" (50 %).

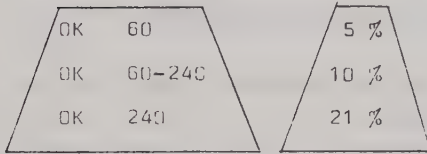


Vergleicht man die im Zusammenhang mit Knochenmarksveränderungen aufgestellten Gruppen, so zeigt sich folgende Verteilung:

- a) Von der Gruppe Knochenvolumen > 24 % zur Gruppe Knochenvolumen < 24 % erhöht sich der Anteil von Mediastinalverbreiterungen von 5 % auf 22 %.



- b) Ausgehend von der Gruppe mit $OK < 60$ mit einer Häufigkeit von Mediastinalverbreiterungen von 5 % verdoppelt sich dieser Wert erst in der Gruppe $OK 60-240$ auf 10 % und schließlich in der Gruppe $OK > 240$ auf 21 %.



- c) In der Gruppe: Gefäßreaktion stark wurde in keinem Fall eine Verbreiterung des Mediastinums beobachtet.

b) pathologische Herz - Kreislaufveränderungen

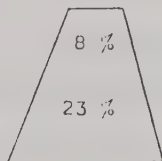
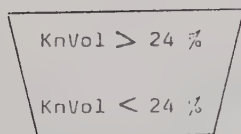
- 16 % der Fälle mit p HPT (Gesamtgruppe n=139) zeigten im Röntgenbild des Thorax eine pathologische Veränderung im Bereich des Herz - Kreislaufsystems.
- Die Häufigkeit derartiger Befunde betrug in der Ulcus-Gruppe 21 %, in der Pankreatitis-Gruppe 13 %.
- Die Patienten mit und ohne Nierensteine zeigten im Vergleich folgende Verteilung:

Gruppe	Häufigkeit		Gruppe
Nierenstein (+)	22 %	8 %	Nierenstein (-)
+ OK < 25	0	3 %	+ OK < 25
+ OK > 25	27 %	6 %	+ OK > 25

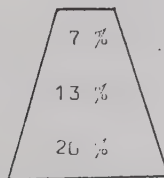
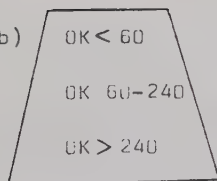
- 33 % der Patienten mit Nephrocalcinose, 33 % der mit Nierenfunktionseinschränkung und 18 % der Fälle mit einer Niereninsuffizienz hatten pathologische Herz - Kreislaufveränderungen.
- Bei der Gruppe "Laborchemisch gesichert" waren derartige Veränderungen in 14 %, bei der Gruppe "Laborchemisch unauffällig" in 19 % der Fälle zu beobachten.

- In der Gruppe der operativ gesicherten Fälle wurden bei 7 % der Patienten pathologische Befunde erhoben, in den einzelnen Untergruppen wie Adenom, Hyperplasie usw. konnten keine Tendenzen festgehalten werden.
- Eindeutige Verhältnisse wurden bei denen nach Knochenmarksveränderungen erstellten Patientengruppen vorgefunden:

a)



b)



- c) 20 % der Patienten der Gruppe "Gefäßreaktion stark" zeigten in der Thoraxübersichtsaufnahme einen pathologischen Herz - Kreislaufbefund.

1.4.2, Skelett - Stamm

Die Befunde zu radiologischen Untersuchungen im Bereich des Stammskeletts wurden ausgewertet nach folgenden Angaben:

1. normal
2. Osteoporose
3. Osteosklerose
4. Osteolyse
5. degenerative Veränderungen
6. Tumor
7. Szintigraphische Anreicherung

Ferner wurde nach der Art der Veränderungen unterschieden:

- a) diffus
- b) unilokulär
- c) multilokulär

Im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt: n=139) ergab sich zunächst folgende Unterteilung:

normal	38 %
Osteoporose	15 %
Osteosklerose	1 %
Osteolyse	30 %
degenerative Veränderung	15 %
Tumor	1 %
Szintigraphische Anreicherung	0 %

Die im einzelnen beobachteten Veränderungen waren folgendermaßen verteilt:

diffus	44 %
unilokulär	13 %
multilokulär	43 %

Es zeigte sich, daß die röntgenologischen Veränderungen im Skelett - Stamm im wesentlichen multilokulär oder diffus auftreten. Kleine Abweichungen ausgenommen, läßt sich dieses Ergebnis auf sämtliche Untergruppen übertragen.

Die im Gesamtkollektiv gefundene Verteilung soll nun mittels einzelner Patientengruppen aufgeschlüsselt werden:

- Ulcus - Gruppe (n=20)

normal	19 %
Osteoporose	19 %
Osteolyse	19 %
degen. Veränderungen	43 %

- Pankreatitis - Gruppe (n=9)

normal	74 %
Osteoporose	14 %
Osteolyse	14 %

Bei den beiden Gruppen waren keine Zeichen einer Osteosklerose vorhanden. Der Anteil osteoporotischer und osteolytischer Veränderungen stand bei den Gruppen im Verhältnis 1:1.

- Untersucht man die Angaben bei Nierensteinträgern und Nierensteinfreien hinsichtlich des Skelettstammes so ergibt sich folgende Verteilung:

Bei der Gesamtgruppe Nierensteinträger haben wir in 21 % Osteoporose-, in 29 % Osteolysezeichen und keine Veränderungen im Sinne einer Osteosklerose; bei 12 % fielen degenerative Veränderungen auf.

Aufgeschlüsselt nach dem Osteoklastenindex zeigt sich folgendes Bild:

Nierenstein ⊕ (n=49)			
+ OK < 25			OK > 25
Osteoporose	25 %	20 %	Osteoporose
Osteosklerose	/	/	Osteosklerose
Osteolyse	25 %	30 %	Osteolyse

So läßt sich also festhalten, daß innerhalb der Gruppe Nierensteinträger mit zunehmendem Osteoklastenindex die Zahl der Osteoporosen abnahm, das Auftreten osteolytischer Veränderungen sich verstärkte.

- Stellt man dem zunächst die Gesamtgruppe der Nierensteinfreien gegenüber so erhält man das folgende Verteilungsmuster:

	Nierensteinfreie	Nierensteinträger
Osteoporose	8 %	21 %
Osteosklerose	1 %	/
Osteolyse	23 %	29 %

Die Gesamtgruppe: Nierensteinfreie kann ebenfalls unter Berücksichtigung des Osteoklastenindex in 2 Untergruppen aufgeschlüsselt werden:

Nierensteinfreie		
	+ OK < 25	OK > 25
Osteoporose	/	10 %
Osteosklerose	/	2 %
Osteolyse	20 %	24 %

Im Gegensatz zu den Nierensteinträgern zeigten sich in den vom Osteoklastenindex abhängigen Untergruppen der Nierensteinfreien mit zunehmendem Osteoklastenindex verstärkte Zeichen von Osteoporose, Osteosklerose und Osteolyse.

Die Patienten mit Nephrocalcinose zeigten im Bereich des Skelettstammes keinerlei pathologische Veränderungen.

Bei der Gruppe Nierenfunktionseinschränkung zeigte sich, neben Normalfüllen, eine Osteoporoserate von 50 %.

Die Patienten mit Niereninsuffizienz zeigten folgende Veränderungen:

normal	40 %
Osteoporose	20 %
Osteolyse	20 %
degenerative Veränd.	20 %

Beide Gruppen waren ohne Hinweis auf osteosklerotische Veränderungen.

Aus den obigen Ergebnissen könnte man ableiten, daß mit zunehmender Schwere der Nierenbeeinträchtigung im Rahmen eines

primären Hyperparathyreoidismus zugunsten von osteoporotischen Veränderungen verstärkt osteolytische Prozesse auftreten.

Da es sich bei diesen Patienten hier um eine Niereninsuffizienz infolge eines p HPT handelt, ausgelöst durch Steinleiden oder Nephrocalcinose stellt das verstärkte Auftreten von Osteolysen ein primäres Geschehen dar.

Betrachtet man die Art und Verteilung der röntgenologisch faßbaren Veränderungen am Stammskelett, so ergeben sich zwischen Nierensteinträgern und Nierensteinfreien keine wesentlichen Unterschiede, obwohl doch bei den nierensteinfreien Patienten multilokulärer Befall stärker im Vordergrund ist.

Dies gilt auch innerhalb der nach dem Osteoklastenindex sortierten Untergruppen, wobei eine noch deutlichere Abnahme von unilokulärem Befall des Stammskeletts mit zunehmendem Osteoklastenindex zu verzeichnen ist und zwar sowohl bei Nierensteinträgern als auch bei nierensteinfreien Patienten.

Im Rahmen einer vergleichenden Wertung der beiden Gruppen "Laborchemisch gesichert" und "Laborchemisch unauffällig" läßt sich die folgende tabellarische Übersicht geben:

	Laborchemisch gesichert	Laborchemisch unauffällig
normal	39,6 %	36,9 %
Osteoporose	14,8 %	16,3 %
Osteosklerose	1,7 %	/
Osteolyse	31,3 %	31,8 %
degenerative Veränd.	11,2 %	15,1 %
Tumor	1,4 %	/
szintigraph. Anreicherung	/	/

Auffallend ist die in beiden Patientengruppen praktisch gleiche Häufigkeit osteolytischer Veränderungen.

Bevor auf Veränderungen des Stammskeletts in den einzelnen Tumorgruppen eingegangen wird, sollen zunächst die in der Gruppe "operativ gesicherte Fälle" errechneten Ergebnisse in tabellarischer Form dargestellt werden:

normal	30 %
Osteoporose	3 %
Osteosklerose	0
Osteolyse	37 %
degenerative Veränd.	30 %

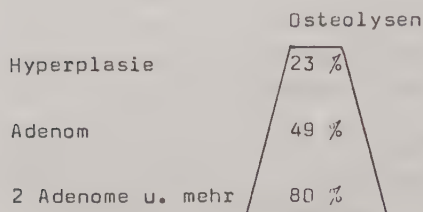
Auffallend hierbei ist einmal die Tatsache, daß in dieser Patientengruppe keinerlei Zeichen osteosklerotischer Veränderungen vorhanden sind, zum anderen der geringe Anteil von Osteoporose und das starke Auftreten degenerativer Veränderungen.

Auch hier treten die Veränderungen vorwiegend diffus oder multilokulär auf.

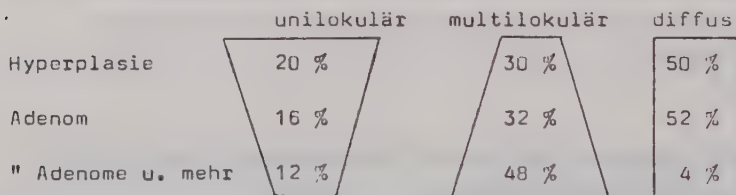
Tabellarische Übersicht über die Stammskelettveränderungen in den einzelnen Tumorgruppen:

	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyperplasic	Adenom + Hyperplasic	Carcinom	operativ gesichert
normal	28 %	/	56 %	/	/	30 %
Osteoporose	5 %	20 %	11 %	/	50 %	3 %
Osteosklerose	/	/	/	/	/	/
Osteolyse	49 %	80 %	23 %	100 %	50 %	37 %
degenerative Veränd.	18 %	/	10 %	/	/	30 %
Tumor	/	/	/	/	/	/

Betrachtet man speziell die Häufigkeit von Osteolysen in den verschiedenen Tumorgruppen, so kann man eine deutliche Steigerung innerhalb der Gruppen Hyperplasie, Adenom, 2 Adenome und mehr feststellen.



Die erhobenen Befunde treten überwiegend multilokulär oder diffus auf, wobei gleichzeitig innerhalb der oben beschriebenen Gruppen eine Reduzierung unilokulären Auftretens festgestellt werden kann.



Bei den Patientengruppen Adenom+Hyperplasie (n=2) und Karzinom (n=1) erscheint wegen der zu geringen Fallzahlen eine prozentuale Aufschlüsselung und der Vergleich mit anderen Untergruppen zu wenig aussagekräftig.

Im folgenden Absatz sollen die 6 Gruppen, bei deren Erstellung histologische Parameter von Ausschlag waren hinsichtlich ihrer radiologischen Befunde im Bereich des Stammskelettes abgehandelt werden.

	Knochenvolumen < 24 %	Knochenvolumen > 24 %
normal	32 %	39 %
Osteoporose	18 %	15 %
Osteosklerose	2 %	/
Osteolyse	34 %	31 %
degenerative Veränd.	11 %	15 %
Tumor	2 %	/
szintigraph. Anreicherung	/	/

Der gruppenmäßigen Aufteilung der Patienten mit p HPT nach Knochenvolumenprozenten entsprechen keine eindeutigen röntgenologischen Befunde im Stammskelettbereich.

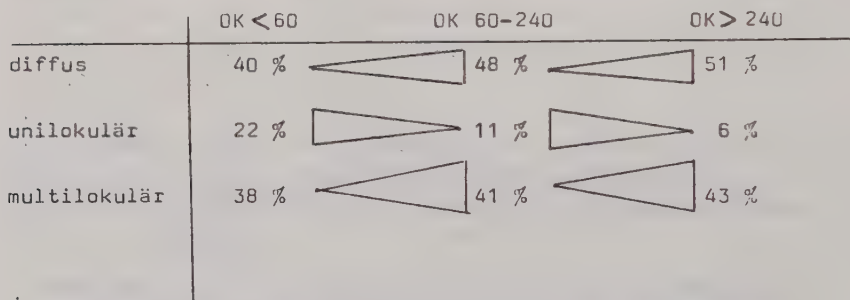
Gegenüber der Gruppe Knochenvolumen 24 % deutet sich in der Gruppe Knochenvolumen 24 % eine leichte Zunahme osteoporotischer, osteosklerotischer und osteolytischer Veränderungen an.

Deutlicher sind die Verhältnisse bei der Aufschlüsselung nach dem Osteoklastenindex:

	OK < 60	OK 60-240	OK > 240
normal	45 %	39 %	23 %
Osteoporose	19 %	13 %	8 %
Osteosklerose	/	3 %	/
Osteolyse	24 %	25 %	62 %
degen. Veränd.	13 %	15 %	8 %
Tumor	/	5 %	/

Es läßt sich sagen, daß zum einen mit steigendem Osteoklastenindex die Osteoporose sich verringert, gleichzeitig osteolytische Veränderungen, insbesondere bei hohem Osteoklastenindex zunehmen.

In Übereinstimmung mit dem Gesamtkollektiv (p HPT insges.=139) sind auch hier die Veränderungen hauptsächlich diffus oder multilokulär verteilt. Diese Tatsache verstärkt sich noch in Abhängigkeit vom Osteoklastenindex.



In der Gruppe "Gefäßreaktion stark" waren die untersuchten Patienten im Bereich des Stammskeletts gesund.

1.4.3. Skelett - Extremitäten

Im Bereich des Extremitätenskeletts wurden die gleichen Parameter ausgewertet wie vorher beim Stammskelett.

Bei einer Gesamtübersicht (p HPT insgesamt n=139 Fälle) erhalten wir folgende Prozentzahlen:

normal	42 %
Osteoporose	13 %
Osteosklerose	/
Osteolyse	34 %
degenerative Veränd.	12 %

Diese Veränderungen treten auf:

diffus	38 %
unilokulär	12 %
multilokulär	50 %

So darf auch hier davon ausgegangen werden, daß die Veränderungen vorwiegend diffus oder herdförmig verstreut auftreten.

Die Verhältnisse in den einzelnen Untergruppen:

1. Ulcus - Gruppe:

normal	25 %
Osteoporose	13 %
Osteosklerose	/
Osteolyse	50 %
degenerative Veränd.	13 %

Fast jeder 2. Patient mit Ulcus und p HPT zeigte Osteolysen im Bereich der Extremitäten. Osteoporose und Osteolyse stehen zahlenmäßig in einem Verhältnis von etwa 1 zu 4.

Verteilung:

diffus	25 %
unilokulär	8 %
multilokulär	67 %

2. Panreatitis - Gruppe:

normal	56 %
Osteoporose	33 %
Osteosklerose	/
Osteolyse	11 %

Das Verhältnis von Osteoporose zu Osteolyse kehrt sich mit 3 zu 1 im Vergleich zur Ulcusgruppe fast um.

80 % der obigen Veränderungen waren diffus und 20 % multilokulär angeordnet.

Tabellarische Übersicht über die Gruppen Nierensteinträger und Nierensteinfreie und ihrer nach dem Osteoklastenindex erstellten Untergruppen:

	Nieren- stein ⊕	+OK < 25	+OK > 25	Nieren- stein ⊖	+OK < 25	+OK > 25
normal	50 %	60 %	48 %	29 %	50 %	25 %
Osteoporose	17 %	/	19 %	8 %	16,7%	6 %
Osteosklerose	/	/	/	/	/	/
Osteolyse	33 %	40 %	33 %	37 %	/	43 %
degen. Veränd.	/	/	/	24 %	16,7%	26 %
Tumor	/	/	/	2 %	16,7%	/

Zeichen von Osteoporose finden sich bei Nierensteinträgern mit 17 % etwa doppelt so häufig wie bei nierensteinfreien Patienten. Mit einer Häufigkeit von 37 % sind Osteolysen in den Extremitäten von Nierensteinfreien etwas öfter anzutreffen als bei Nierensteinträgern; deutlich erhöht sind degenerative Veränderungen. In beiden Gruppierungen findet sich kein Hinweis auf eine röntgenologisch manifeste Osteosklerose.

Verteilung:

	Nierenstein (+)	+UK < 25	+ UK > 25	Nierenstein (-)	+OK < 25	+OK > 25
diffus	39 %	50 %	38 %	31 %	30 %	32 %
unilokulär	11 %	50 %	6 %	17 %	24 %	8 %
multilokulär	50 %	/	56 %	52 %	46 %	60 %

Bei 2 Patienten der Gruppe Nephrocalcinose (n=3) waren zum Punkt röntgenologische Befunde im Bereich der Extremitäten keine Angaben vorhanden; der andere Patient hatte Osteolysen.

Nierenfunktionseinschränkung und Niereninsuffizienz-Gruppe im Vergleich:

	Nierenfunktionseinschränkung	Niereninsuffizienz
normal	33,3 %	45,5 %
Osteoporose	33,3 %	9,1 %
Osteosklerose	/	/
Osteolysen	33,3 %	36,4 %

Wesentlich unterscheiden sich beide Gruppen nur hinsichtlich der Osteoporose-Häufigkeit. Bei Niereninsuffizienten sind Osteolysen an den Extremitäten leicht verstärkt.

Verteilung:

	Nierenfunktion ↓	Niereninsuffizienz
diffus	50 %	72,7 %
unilokulär	/	/
multilokulär	50 %	27,3 %

Tabellarische Gegenüberstellung der Patientengruppen:
"Laborchemisch gesichert" und "Laborchemisch unauffällig"

	Laborchemisch gesichert	Laborchemisch unauffällig
normal	39 %	45,4 %
Osteoporose	18,5 %	22,7 %
Osteosklerose	/	/
Osteolyse	38,0 %	10,2 %
degenerative Veränd.	3,0 %	9,1 %
Tumor	1,5 %	4,6 %

Bei den laborchemisch gesicherten Fällen stehen vor allem Osteolysen stärker im Vordergrund als bei der Gruppe der Laborchemisch unauffälligen Patienten (vgl. 3.1.)

Verteilung:

	Laborchemisch gesichert	Laborchemisch unauffällig
diffus	34 %	31,3 %
unilokulär	11,3 %	/
multilokulär	54,7 %	68,7 %

Gesamtübersicht der Veränderungen im Bereich der Extremitäten in Abhängigkeit von der Art der Epithelkörperchen-Neoplasmen.

Gruppe: Operativ gesichert (n=58)

normal	33,3 %
Osteoporose	12,2 %
Osteosklerose	/
Osteolysen	42,4 %
degenerative Veränd.	12,1 %

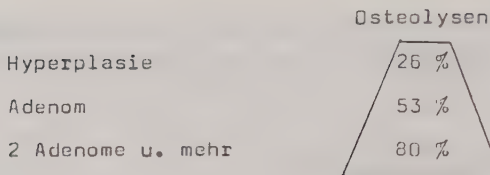
Verteilung:

diffus	31,8 %
unilokulär	13,6 %
multilokulär	54,6 %

Die folgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung der errechneten Werte in den einzelnen, nach Art der Epithelkörperchenbefunde aufgestellten Untergruppen:

	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyperplasie	Adenom + Hyperplasie	Carcinom
normal	28 %	/	56 %	/	/
Osteoporose	11 %	20 %	18 %	/	/
Osteosklerose	/	/	/	/	/
Osteolyse	53 %	80 %	26 %	100 %	100 %
degenerative Veränd.	8 %	/	/	/	/

Es fällt auf, daß keinerlei Zeichen von Osteosklerose in den Tumor-Gruppen nachzuweisen waren. Eine steigende Tendenz zu Osteolytischen Prozessen zeichnet von der Gruppe Hyperplasie zur Adenom- und "2 Adenome u. mehr"-Gruppe ab.



Bei der Auswertung der Verteilung läßt sich feststellen, daß kleine Abweichungen ausgenommen, die Zahlen im wesentlichen mit denen der Gesamtgruppe: Operativ gesichert übereinstimmen und die Veränderungen vorwiegend diffus oder multi-lokulär auftreten.

Schließlich bleibt noch der Vergleich zwischen den einzelnen, nach histologischen Parameter geordneten Gruppen:

1. Knochenvolumen $\% < 24$ % und Knochenvolumen $\% > 24$ %

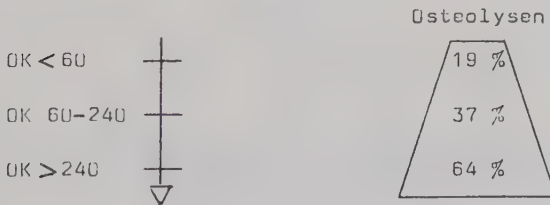
	Knochenvolumen < 24 %	Knochenvolumen > 24 %
normal	33 %	49 %
Osteoporose	15 %	17 %
Osteosklerose	/	/
Osteolyse	44 %	29 %
degenerative Veränd.	8 %	5 %
Tumor	/	/

Hauptsächlich besteht der Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen in der Häufigkeit osteolytischer Veränderungen.

2. Nach dem Osteoklastenindex gebildete Patientengruppen:

	OK 0-60 (n=51)	OK 60-240 (n=64)	OK > 240 (n=24)
normal	57 %	39 %	15 %
Osteoporose	16 %	10 %	10 %
Osteosklerose	/	/	/
Osteolyse	19 %	37 %	64 %
degenerative Veränd.	8 %	14 %	11 %
Tumor	/	/	/

Besonders deutlich ist das vermehrte Auftreten von Osteolysen in den Extremitäten bei zunehmendem Osteoklastenindex zu sehen:



Im Röntgenbild erscheinen die oben genannten pathologischen Veränderungen weitgehend diffus oder multilokulär, seltener unilokulär.

3. Gruppe mit starker Gefäßreaktion:

Bei den 5 Patienten dieser Gruppe konnten keine pathologischen Befunde in den Röntgenaufnahmen der Extremitäten erhoben werden (normal $\hat{=}$ 100 %)

1.4.4. Magen - Darm - Trakt

Im Zusammenhang mit Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinal-Traktes wurden folgende Punkte ausgewertet:

1. normal
2. Ulcus
3. Tumor
4. Magenresektion
5. Entzündung

Betrachtet man in einer Zusammenschau alle Fälle mit p HPT (n=139) so ergibt sich:

normal	68 %
Ulcus	23 %
Tumor	5 %
Entzündung	4 %

Nach unseren Unterlagen war bei keinem Patienten eine Magen- oder Dünndarmresektion durchgeführt worden.

Die Verhältnisse in den verschiedenen Gruppen:

1. Pankreatitis-Gruppe:

normal	45 %
Ulcus	33 %
Entzündung	22 %

Bei der Pankreatitis-Gruppe war, im Vergleich zu anderen Patientengruppen ein relativ hoher Anteil entzündlicher Veränderungen zu vermerken. 33 % der Pankreatitis-Kranken hatten gleichzeitig ein Geschwür.

2. Bei den nach vorhandenen oder nicht vorhandenen Nierensteinen zusammengestellten Gruppen ergaben sich folgende Werte:

Nierensteinträger:

normal	59 %
Ulcus	37 %
Tumor	4 %

Bei der Unterteilung nach dem Osteoklastenindex zeigt sich, daß sich bei zunehmendem Osteoklastenindex die Zahl der Ulcera verdoppelt.

	OK < 25	OK > 25
Ulcus	20 %	41 %
Tumor	10 %	3 %

Nierensteinfreie Patienten:

normal	45 %
Ulcus	27 %
Tumor	17 %
Entzündung	11 %

Aufgeschlüsselt nach dem Osteoklastenindex erhält man folgendes Ergebnis:

	OK < 25	OK > 25
normal	80 %	41 %
Ulcus	/	31 %
Tumor	/	15 %
Resektion	/	/
Entzündung	20 %	13 %

Auch hier erhöht sich die Zahl der Ulcuskranken mit dem Osteoklastenindex. Mit 31 % ist der Anteil bei der Gruppe: Nierenstein-

frei und $OK > 25$ niedriger als in der Gruppe: Nierenstein-träger und $OK > 25$ (41 % Ulcuspatienten)

Bei den Gruppen Nephrocalcinose und Nierenfunktionseinschränkung waren keine pathologischen Befunde zu erheben (normal $\hat{=}$ 100 %); bei den Niereninsuffizienten waren 81 % unauffällig, 19 % hatten Ulcera.

3. Laborchemisch gesichert, Laborchemisch unauffällig:

Übersicht:

	Laborchemisch gesichert	Laborchemisch unauffällig
normal	63,0 %	76,1 %
Ulcus	26,2 %	14,3 %
Tumor	4,6 %	4,8 %
Entzündung	6,2 %	4,8 %

Der einzig deutliche Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen liegt in der höheren Ulcus-rate bei Laborchemisch gesicherten Patienten (Hypercalcämie als Leitsymptom).

Als nächstes eine Darstellung der operativ gesicherten, bzw. nach Epithelkörperchenbefunden zusammengestellten Fälle:

1. Operativ gesichert (n=58)

normal	62,5 %
Ulcus	24,2 %
Tumor	6,1 %
Resektion	/
Entzündung	7,2 %

2. Von Osteoklastenindex abhängige Gruppierungen:

	OK < 60	OK 60-240	OK > 240
normal	80 %	68 %	50 %
Ulcus	10 %	23 %	44 %
Tumor	5 %	5 %	6 %
Entzündung	5 %	4 %	/

- Zunehmende Zahl röntgenologisch festgestellter Ulcera und tumoröser Veränderungen bei steigendem Osteoklastenindex; abnehmende Tendenz zu entzündlichen Prozessen.

3. Bei der Gruppe Gefäßreaktion stark (n=5) wurden im Magen-Darm-Bereich keine krankhaften Veränderungen beobachtet.

1.4.5. Niere

Die aus den Röntgenuntersuchungen der Niere hervorgegangenen Befunde wurden geordnet nach:

1. normal
2. Nephrolithiasis
3. Parenchymveränderungen (Nephrocalcinose)
4. Veränderungen des Nierenbecken/Kelchsystems

Dabei wurde ebenfalls nach einzelnen Patientengruppen getrennt, ausgewertet und eine Darstellung typischer Befunde versucht.

Faßt man alle Patienten mit p HPT (N=139) zusammen, so ergibt sich folgende Übersicht:

normal	31 %
Nephrolithiasis	52 %
Parenchymveränderungen	14 %
Veränd. d. Nierenbecken-Kelchsystems	3 %

Von den 14 % Parenchymveränderungen war in 4 % sicher eine Nephrocalcinose zu erkennen.

1. Bei einem Vergleich der Pankreatitis-Gruppe mit der Ulcus-Gruppe zeigt sich, daß die Anzahl von Nierenstein-trägern in der Ulcus-Gruppe deutlich erhöht ist:

	Pankreatitis	Ulcus
normal	56 %	33 %
Nephrolithiasis	33 %	50 %
Parenchymveränderung	11 %	12 %
Nierenbecken/Kelchsystem	/	5 %

2. Nierenfunktionseinschränkung/ Niereninsuffizienz

Bei der Gruppe Nierenfunktionseinschränkung hatten 33 % einen Normalbefund, 67 % Nephrolithiasis.

Die niereninsuffizienten Patienten zeigten folgende Veränderungen:

normal	18 %
Nephrolithiasis	64 %
Parenchymveränderungen = Nephrocalcinose	9 %
Veränd. d. Nierenbecken-Kelchsystems	9 %

3. Vergleich: Laborchemisch gesichert/Laborchemisch unauffällig:

	Laborchemisch gesichert	Laborchemisch unauffällig
normal	28 %	27 %
Nephrolith.	58 %	47 %
Parenchymveränd.	11 %	20 %
Nierenbecken/ Kelchsystem	3 %	6 %

4. Darstellung der Gruppe: operativ gesicherte Fälle und ihre Aufschlüsselung nach Tumorbefunden im Bereich der Epithelkörperchen:

operativ gesicherte Fälle (n=58)

normal	32 %
Nephrolithiasis	48 %
Parenchymveränderungen	17 %
Veränd. d. Nierenbecken Kelchsystems	3 %

Aufteilung in den einzelnen Tumorguppen:

	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyper- plasie	Adenom + Hyperplasie	Karzinom
normal	35 %	50 %	13 %	50 %	/
Nephrolithiasis	45 %	50 %	50 %	50 %	100 %
Parenchymveränd.	15 %	/	37 %	/	/
Nierenbecken/ Kelchsystem	5 %	/	/	/	/

Ein weitgehend konstanter Anteil Nierensteinträger in praktisch allen Tumorgruppen (Karzinomgruppe (n=1) ausgenommen) stellt ein wesentliches Ergebnis dar. In fast jedem 2. Fall mit tumorös veränderten Epithelkörperchen sind Nierensteine zu erwarten. Vor allem aber umgekehrt sollte bei vorhandenen Nierensteinen oben auch ein p HPT bedacht werden.

Abschließend sollen noch die nach histologischen Parametern erstellten Patientengruppen betrachtet werden.

1. Knochenvolumen < 24%; Knochenvolumen > 24 %

	Kn. Vol < 24 %	Kn. Vol > 24 %
normal	40 %	22 %
Nephrolithiasis	42 %	63 %
Parenchymveränderung	14 %	10 %
Nierenbecken/Kelchsystem	4 %	5 %

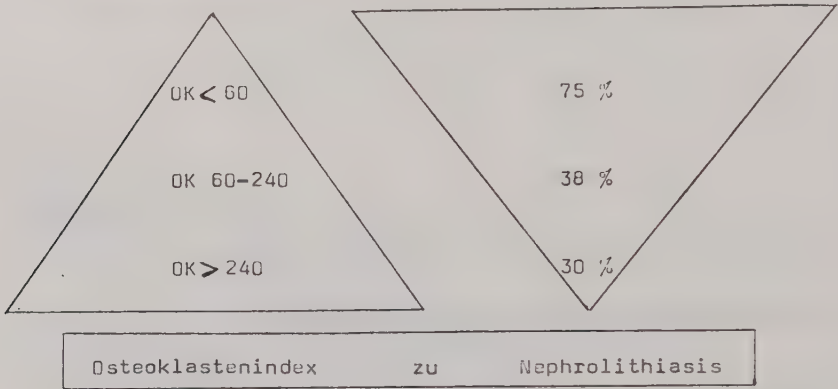
Bei höheren Knochenvolumenwerten ist ein höherer Anteil an Nierensteinkranken zu sehen und umgekehrt.

2. Osteoklastenindexbezogene Gruppen:

	OK < 60	OK 60-240	OK > 240
normal	19 %	38 %	38 %
Nephrolithiasis	75 %	38 %	30 %
Parenchymveränderung	6 %	16 %	22 %
Veränd. d. Nierenbecken/Kelchsystems	/	8 %	10 %

Auffallend ist hierbei die schrittweise Verminderung des Anteils von Nierensteinträgern bei gleichzeitig zunehmendem Osteoklastenindex. Beide Werte verhalten sich also reziprok

und im Sinne von ossären und renalen Manifestationsformen des p HPT.



3. Bei der Patientengruppe (n=5) Gefäßreaktion stark zeigten 20 % Parenchymveränderungen, 40 % Nephrolithiasis und bei 40 % war keine Angabe diesbezüglich vorhanden.

Steinverteilung

In der Gruppe der Nierensteinträger zeigte sich das folgende Verteilungsmuster:

beidseits Nierensteine	62 %
rechts " "	28 %
links " "	10 %

Der Überwiegende Teil der Nierensteine war in beiden Nieren nachzuweisen.

Bei einseitigem Auftreten, war die rechte Niere fast 3 mal so häufig betroffen wie die linke.

1.5. Blutbildveränderungen

Im Rahmen dieses Kapitels wurden berücksichtigt:

1. Hb-Wert
2. Erythrozytenzahl
3. Hb E
4. Leukozytenzahl
5. Thrombozyten
6. Beurteilung des Differentialblutbildes

Man kann, ausgehend von der Gesamtgruppe p HPT=139 Fälle, sagen, daß sich alle oben genannten Meßpunkte des peripheren Blutes im wesentlichen im Normbereich bewegten.

1. Hb - Werte:

Normbereich:	Männer	14,0 - 18,0 g %
	Frauen	12,0 - 16,0 g %

p HPT insgesamt n=139 Fälle

Gruppe	Min	Mittel	Max	[9 %]
Gesamtgruppe n=139 Fälle	7,1	13,2	20,1	

Klinischer Symptomenkreis:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Ulcus (n=20)	8,1	12,9	18,6
Pankreatitis (n= 9)	7,1	11,8	15,9
Nierensteinträger (n=49)	7,6	13,4	18,4
+ OK < 25 (n=10)	11,9	14,5	18,4
+ OK > 25 (n=39)	7,6	13,2	18,0
Nierensteinfreie (n=45)	7,1	12,7	17,7
+ OK < 25 (n= 6)	9,4	13,0	14,8
+ OK > 25 (n=39)	7,1	12,7	17,7
Nephrocalcinose (n= 3)	13,2	15,5	20,1
Nierenfunktionseinschränk. (n= 4)	10,4	12,8	14,3
Niereninsuffizienz (n=10)	7,7	12,4	20,1
Laborchemisch gesichert (n=91)	7,7	13,4	20,1
Laborchemisch unauffällig (n=30)	7,1	12,9	20,1

Benennung: [9 %]

Tumorgruppen:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Adenom (n=38)	7,1	12,1	15,9
2 Adenome u. mehr (n= 5)	9,9	12,8	15,8
Hyperplasie (n=12)	7,6	12,2	15,0
Adenom und Hyperplasie (n= 2)	10,7	12,5	14,2
Carcinom (n= 1)	/	13,6	/
Op. gesichert (n=58)	7,1	12,2	15,9

Benennung: [9 %]

Knochenhistologie - Gruppen:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Knochenvolumen < 24 % (n=79)	7,1	13,3	18,6
Knochenvolumen > 24 % (n=60)	8,1	13,0	20,1
Osteoklastenindex < 60 (n=51)	9,4	13,3	18,4
" " 60-240 (n=64)	8,1	13,3	20,1
" " > 240 (n=24)	7,1	12,5	16,6
Gefäßreaktion stark (n= 5)	12,5	13,5	14,0

Benennung: [9 %]

a)

Mit am niedrigsten ist der Hb-Wert in der Pankreatitis-Gruppe, am höchsten in der Nephrocalcinose-Gruppe.

b)

Nierensteinfreie Patienten hatten einen etwas niedrigeren Hb-Wert aufzuweisen als Nierensteinträger.

In den einzelnen von Osteoklastenindex abhängigen Untergruppen nahm der Hb-Wert mit steigendem OK leicht ab.

c)

In der Gruppe Laborchemisch unauffällig ist der Hb-Wert mit 12,9 leicht unter dem Wert der Gruppe Laborchemisch gesichert (13,4).

d)

In den Tumorgruppen sind keine wesentlichen Unterschiede auszumachen; das gleiche gilt auch für die nach histologischen Parametern erstellten Gruppen.

2. Erythrozytenzahl:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max	Mio/mm ³
p HPT insgesamt (n=139)	2,4	4,3	7,8	

Bei einem vorgegebenen Normalbereich von 4,6-6,2 Mio/mm³ bei Männern und 4,2 - 4,5 Mio Erythrozyten pro mm³ bei Frauen zeigt das Schema, daß im Durchschnitt die bei Patienten mit p HPT bestimmten Erythrozytenwerte im unteren Normbereich liegen. In den folgenden Aufstellungen wird versucht die Verteilung in den einzelnen Patientengruppen genauer zu beschreiben.

Klinischer Symptomenkreis:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Ulcus (n=20)	2,6	4,1	5,9
Pankreatitis (n= 9)	2,7	3,9	4,7
Nierenstein (+) (n=49)	2,4	4,4	7,8
+ OK < 25 (n=10)	2,9	4,5	5,7
+ OK > 25 (n=39)	2,4	4,3	7,8
Nierenstein (-) (n=45)	2,6	4,3	6,8
+ OK < 25 (n= 6)	4,0	4,3	4,7
+ OK > 25 (n=39)	2,6	4,3	6,8
Nephrocalcinose (n= 3)	3,9	5,3	6,8
Nierenfunktionseinschränk. (n= 4)	3,4	4,0	4,7
Niereninsuffizienz (n=10)	2,7	4,0	6,8
Laborchemisch gesichert (n=91)	2,7	4,3	6,8
Laborchemisch unauffällig (n=30)	2,5	4,2	6,5

Mio/mm³

Adenom - Gruppe:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Adenom (n=38)	2,7	4,0	5,4
2 Adenome und mehr (n= 5)	3,5	4,0	4,4
Hyperplasie (n=12)	2,4	4,0	4,8
Adenom und Hyperplasie (n= 2)	3,7	4,0	4,2
Karzinom (n= 1)	/	3,6	/

[Mio/mm³]

Beim Vergleich dieser Gruppen bietet sich keine eindeutige Aussage an.

Knochenhistologie - Gruppen:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Knochenvolumen < 24 % (n=79)	2,4	4,4	6,8
Knochenvolumen > 24 % (n=60)	2,6	4,3	7,8
Osteoklastenindex < 60 (n=51)	2,9	4,5	7,8
" " 60-240 (n=64)	2,6	4,3	6,8
" " > 240 (n=24)	2,4	4,0	5,1
Gefäßreaktion stark (n= 5)	4,2	4,5	4,7

[Mio/mm³]

In den nach dem Osteoklastenindex erstellten Gruppen läßt sich eine Abnahme der Erythrozytenzahlen mit steigendem Index erkennen.

Abschließend läßt sich feststellen, daß eigentlich keine nennbaren Unterschiede hinsichtlich der Erythrozytenzahlen im peripheren Blut vorhanden sind, die eine Gruppe der anderen gegenüber besonders charakterisieren würde.

3. Hb E:

Normbereich: 27 - 31 picogramm

Im Gesamtkollektiv fanden sich Werte des Hb E von 26-33 picogramm und es errechnete sich ein Durchschnittswert von 30,4 picogramm.

Beim Vergleich der Einzelgruppen zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede, so daß auf eine genaue tabellarische Darstellung verzichtet wurde.

4. Leukozytenzahlen:

Normbereich: 5 000 - 10 000 Leukozyten/mm³

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
p HPT insgesamt (n=139)	4 000	7474	12 000

Mit einer Spanne von 4 000 bis 12 000 Leukos/mm³ und einem Mittelwert von ca. 7 500 Leukos/mm³ überschreiten die im Gesamtkollektiv vorgefundenen Werte den Normalbereich nur unwesentlich.

Auch hier wurde eine Einzeldarstellung nicht vorgenommen.

5. Thrombozytenverteilung:

Normbereich: 150 000 - 300 000 /mm³

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
p HPT insgesamt (n=139)	130 000	209 000	350 000

Auch die Thrombozytenwerte der einzelnen Gruppen verhielten sich uniform und auch hier war eine genaue tabellarische Aufschlüsselung nicht angezeigt.

6. Das Differentialblutbild:

Geechtet wurde auf Angaben über pathologische Verschiebung, atypische Zellen, markfremde Zellen, Normoblasten und Plasmazellen.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich folgende Verteilung:

p HPT insgesamt	n=139 Fälle
normal	90 %
path. Verschiebung	6 %
atypische Zellen	2 %
markfremde Zellen	/
Normoblasten	/
Plasmazellen	2 %

Auch die verschiedenen Untergruppen zeigten hier keine deutlichen Veränderungen, so daß eine weitere detaillierte Darstellung unterbleiben konnte.

1.6. Blutchemieveränderungen:

1. Die Calciumwerte im Blut:

Der Durchschnittswert des Serumkalziums im Gesamtkollektiv der Patienten (p HPT insgesamt =139) liegt bei 6,2 mval/l, einem Maximalwert von 9,9 mval/l und einem Minimum von 3,0 mval/l. Der Wert 3,0 mval/l wurde nur bei einem einzigen Patienten gefunden.

Alle übrigen Serumkalziumwerte liegen nicht unter 3,8 mval/l.

Vorgegebener Normbereich: 3,8 - 5,0 mval/l

Gesamtkollektiv: Min.: 3,0 mval/l

Mittel: 6,2 mval/l

Max.: 9,9 mval/l

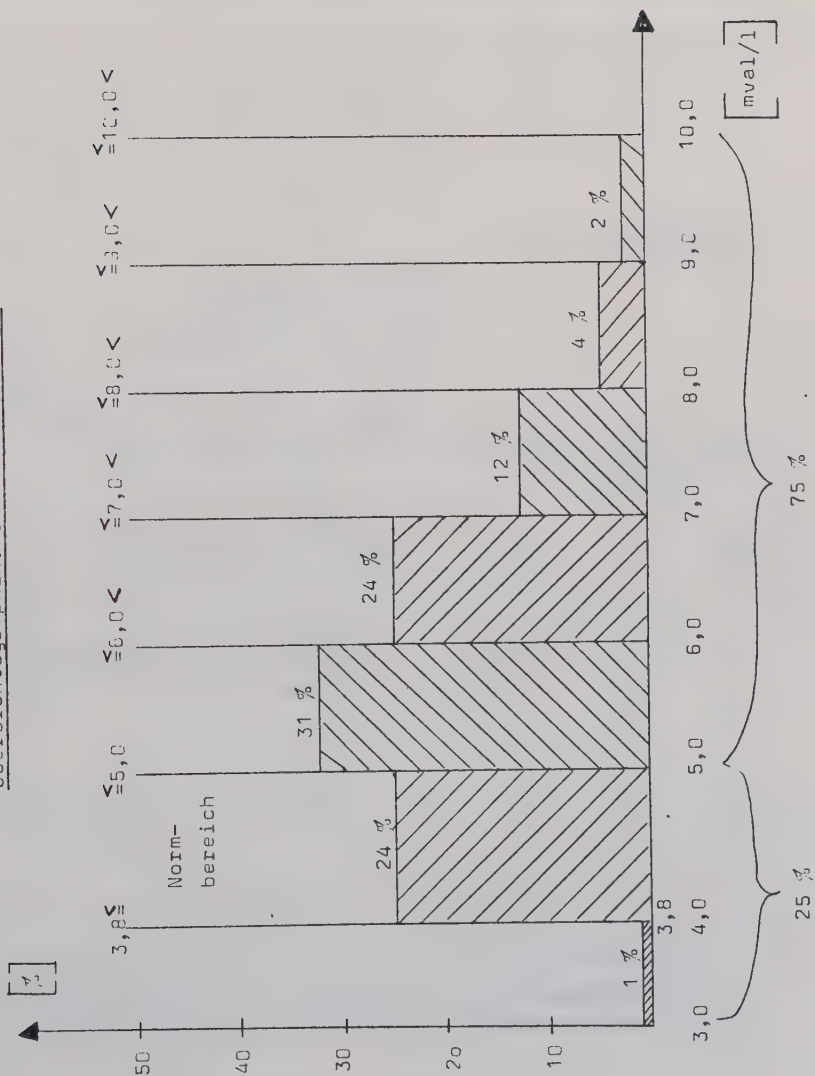
Die folgende Übersichtstabelle, die auch zur Bildung der Patientengruppen "Laborchemisch gesichert" (n=91) und "Laborchemisch unauffällig" (n=31) diente, soll die Streuung der Werte in Stufen darstellen.

75 % der Fälle zeigten dabei einen Serumkalziumspiegel von über 5,0 mval/l.

Gruppe	min	mittel	max
Laborchemisch gesichert	5,1	6,7	9,9
Laborchemisch unauffällig	3,0	4,4	5,0

[mval/l]

Übersichtsgraphik: Serumkalziumwerte



Die Serumkalziumwerte in den einzelnen Gruppen:

Ulcus - Gruppe (n=20)

min	3,0	[mval/l]
mittel	6,6	
max	9,4	

Pankreatitis (n=9)

min	3,9	[mval/l]
mittel	6,3	
max	9,0	

Gegenüberstellung der Gruppen "Nierensteinträger" und "Nierensteinfreie".

Gruppe	min	mittel	max	max	mittel	min	Gruppe
Nierensteinträger	3,9	6,0	9,4	3,9	6,2	3,9	Nierensteinfrei
" " + OK 0-25	3,9	5,3	6,3	4,7	6,3	7,5	" " +OK 0-25
" " + OK > 25	4,0	6,2	9,4	3,9	6,2	9,9	" " +OK > 25

Zwischen diesen beiden Gruppen und auch ihren Untergruppen sind hinsichtlich des Serumcalciumwertes keine ausgeprägten Unterschiede vorhanden. Lediglich in den Untergruppen mit einem OK von 0-25 weisen die nierensteinfreien Patienten einen um 1 mval/L höheren Wert auf.

Auf beiden Seiten aber finden sich die Patienten mit den höchsten Kalziumwerten - in Abhängigkeit vom Osteoklastenindex, in den Gruppen "Nierensteinträger" + OK > 25 bzw. Nierensteinfrei + OK > 25.

Nephrocalcinose (n=3)

Die Patienten mit dem Zeichen einer Nephrocalcinose weisen Serumkalziumwerte in einem Bereich von 5,5 bis 7,0 mval/L auf und liegen damit innerhalb der Gruppe "Laborchemisch gesichert".

Der Mittelwert beträgt 6,4 mval/L

min	5,5	[mval/L]
mittel	6,4	
max	7,0	

Nierenfunktionseinschränkung (n=4)

min	6,0
mittel	6,4
max	6,9

Niereninsuffizienz (n=10)

min	3,9
mittel	5,6
max	8,6

Teilt man die Gruppe Niereninsuffizienz weiter auf, so sieht man, daß 50% der Patienten normocalcämisch, 50% hypercalcämisch sind.

Bei den Phosphatwerten, so viel sei vorweggenommen, zeigt sich, daß 50% eine Hypophosphatämie und 50% normale Phosphatwerte aufweisen.

Alle Patienten der Gruppe Nierenfunktionseinschränkung liegen innerhalb der Gruppe "Laborchemisch gesichert".

Tumorgruppen:

Gruppe	Fallzahl	Min	Mittel	Max
1 Adenom	38	3,9	6,4	9,0
2 Adenome und mehr	5	4,9	6,3	7,4
Hyperplasic	12	4,6	5,9	8,7
Adenom+Hyperplasia	2	6,0	6,8	7,5
Carcinom	1	/	7,4	/

Zusammengefaßt in der Gruppe "Operativ gesichert" zeigen die Tumorgruppen insgesamt einen Mittelwert von 6,3 mval/L. Vergleicht man einzelne Gruppen, so kann man keine charakteristischen Veränderungen feststellen.

Lediglich von der Gruppe Hyperplasia zu den Adenomgruppen läßt sich eine Zunahme des Serumkalziumwertes feststellen.

Aufstellung der nach histologischen Kriterien erstellten Gruppen:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Knochenvolumen < 24% (79)	3,0	6,1	8,6
Knochenvolumen > 24% (60)	3,9	6,2	9,9

Es fällt auf, daß der zu erwartende Unterschied hinsichtlich des Serumkalziumwertes bei diesen Gruppen nicht vorhanden ist.

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
OK < 60	3,9	5,9	9,0
OK 60-240	3,0	6,4	9,9
OK > 240	4,5	5,9	7,7

Gefäßreaktion stark:

Der mittlere Serumcalciumwert beträgt hier 6,4 mval/L und bewegt sich zwischen 6,0 und 7,3 mval.

Diese Gruppe fällt damit in den Bereich der Laborchemisch gesicherten Patienten.

2. Phosphatwerte

Betrachtet man die Phosphatwerte im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt=139), so weisen immerhin 68% aller Fälle eine Hypophosphatämie auf.

Im vorgegebenen Normbereich für Serumphosphat liegen 31% der Patienten. Lediglich 1 Patient hatte eine Hyperphosphatämie (3,4 mval/L)

Normalbereich: 1,4-2,8 mval/L

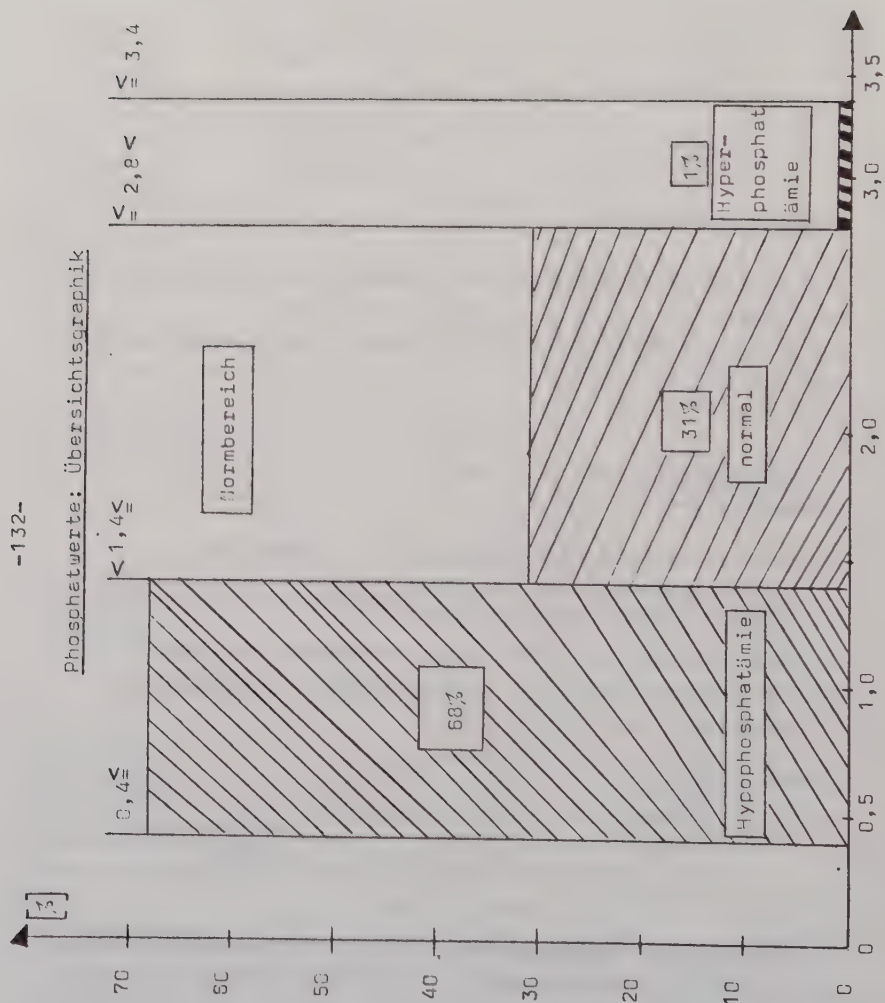
p HPT insgesamt: Min : 0,4

Mittel: 1,28 mval/L

Max : 3,4

Mit 1,28 mval/L liegt der Mittelwert des Gesamtkollektives unterhalb des Normbereichs.

Phosphatwerte: Übersichtsgraphik



Die Phosphatwerte in den einzelnen Untergruppen:

Ulcus (n=20)

Min	1,0
Mittel	2,2
Max	2,6

Pankreatitis

(n=9)

Min	0,6
Mittel	1,3
Max	2,4

Nierensteinträger und Nierensteinfreie im Vergleich:

Gruppe+Fallzahl	min	mittel	max	max	mittel	min	Gruppe
Nierensteinträger (n=49)	1	1,7	3,4	2,7	1,6	0,4	Nierensteinfreie (n=45)
" " +OK < 25	1	1,5	2,5	1,0	0,7	0,4	" " +OK < 25
" " +OK > 25	1	1,8	3,4	2,7	1,6	1,0	" " +OK > 25

Auch hinsichtlich der Phosphatwerte sind keine wesentlichen Unterschiede deutlich zu machen. Lediglich die Gruppen Nierensteinträger +OK < 25 und Nierensteinfreie +OK < 25 differieren stark.

Nephrocalcinose (n=3)

Mit einem Durchschnittswert von 1,4 mval/L liegt der Phosphatwert genau an der unteren Grenze des Normbereiches.

Min	0,5
Mittel	1,4
Max	2,4

[mval/L]

Nierenfunktionseinschränkung (n=4)

Min	0,7	[mval/L]
Mittel	2,0	
Max	2,7	

Niereninsuffizienz (n=10)

Min	0,4	[mval/L]
Mittel	1,1	
Max	2,5	

Laborchemisch gesichert (n=91)

Min	0,4	[mval/L]
Mittel	1,2	
Max	2,8	

Laborchemisch unauffällig (n=30)

min	0,5	[mval/L]
mittel	1,4	
max	3,4	

Hinsichtlich des Phosphätwertes läßt sich, gerade bei diesen Patientengruppen erwartet, keine unterschiedliche Tendenz erhalten.

Tumorguppen: Übersichtstabelle

Gruppe	Min	Mittel	Max
1 Adenom (n=30)	0,5	0,8	1,3
2 Adenome (n=5)	0,4	1,2	2,8
Hyperplasie (n=12)	0,5	1,0	1,9
Adenom+ Hyperplasie (n=2)	1,1	1,2	1,3
Carcinom (n=1)	/	1,7	/

[mval/L]

Auch im Vergleich dieser Gruppen zeigt der Phosphatwert keine aussergewöhnliche Abhängigkeit oder Verteilung. Ungewöhnlich fast ist der Anstieg von der Gruppe Adenom zur Gruppe: 2 Adenome und mehr von 0,8 auf 1,2 mval/L im Durchschnitt.

Serumphosphatwerte in den nach histologischen Parameter geordneten Gruppen:

1. Knochenvolumen < 24%

Knochenvolumen > 24%

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max
Knochenvolumen < 24% (n=79)	0,4	1,0	2,6
Knochenvolumen > 24% (n=60)	0,8	1,4	3,4

[mval/L]

Im Vergleich dieser beiden Patientengruppen zeigt sich ein leichter, erwartungsgemäßer Anstieg von der Gruppe Knochenvolumen < 24% zur Gruppe Knochenvolumen > 24% von im Durchschnitt 1,0 mval/L auf 1,4 mval/L.

Osteoklastenindex < 60

" " 60-240

" " > 240

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
OK < 60 (n=51)	0,4	1,3	2,8
OK 60-240 (n=64)	0,4	1,0	2,7
OK > 240 (n=24)	0,5	1,2	3,4

[mval/L]

Auch innerhalb dieser Gruppen ist ein relativ gleichförmiges Verhalten des Serumphosphatwertes zu sehen.

In der Gruppe: Gefäßreaktion⁴ (n=5) bewegt sich der Serumcalciumwert von 0,8 - 1,1 mval/L bei einem Mittelwert von 1,0 mval/L.

Korrelation von Serumkalzium und Serumphosphat untereinander und mit anderen Parametern:

1. Ca/Phosphat:	Korrelationskoeffizient: 0,016
2. Ca/alk. Phosphatase:	0,07
Ca/Kreatinin:	- 0,016
Ca/Knochenvolumen% :	0,113
Ca/Osteoidvolumen% :	0,005
Ca/Faservolumen% :	0,062
Ca/Howship. Lakunen% :	0,103
Ca/Osteoblastenindex :	0,204
Ca/Osteoklastenindex :	0,038
Ca/OS	0,074
3. Phosphat/alk. Phosphatase :	0,085
" /Kreatinin :	- 0,124
" /Knochenvolumen% :	0,041
" /Osteoidvolumen% :	- 0,066
" /Faservolumen :	0,047
" / Volumen Howship % :	0,103
" /Osteoblastenindex :	0,084
" /Osteoklastenindex :	0,038

Da man erst bei einem Korrelationskoeffizienten von mehr als (+)(-) 0,5 von einer positiven oder negativen (=reziproken) Korrelation sprechen kann, besteht also keine direkte oder indirekte Abhängigkeit zwischen Serumcalcium bzw. Serumphosphat von den untersuchten Parametern, d.h. weder Calcium noch Phosphatwertverschiebungen können eine Aussage über Stadium oder Schweregrad eines p HPT liefern.

Da auch keine Korrelation zwischen Kalzium- und Phosphatwert besteht ($r = 0,016$), ist selbst bei Hypercalcämie und gleichzeitiger Hypophosphatämie ein primärer Hyperparathyreoidismus immer fraglich.

3. Serumkreatinin:

In der Gesamtgruppe (p HPT insgesamt=139 Fälle) liegt das Serumkreatinin in einem Bereich von 0,7 bis 2,8 mg% mit einem Durchschnittswert von 1,1 mg%.

Wenige Ausnahmen abgesehen, wird der Normbereich nicht überschritten.

Weder in der Gruppe Nephrocalcinose (0,8 - 0,9mg% Mittel: 0,9 mg%), noch in der Gruppe Nierenfunktionseinschränkung (0,9-1,3 mg%; Mittel:1,0 mg%) oder in der Gruppe Niereninsuffizienz (1,1-2,8 mg%; Mittel:1,3 mg%) finden sich excessive Kreatininwerte im Serum.

4. Alkalische Serumphosphatase:

Im Gesamtkollektiv bewegt sich der Wert der alk. Serumphosphatase in einem Bereich von 11 bis 1000 mU/ml und es errechnet sich ein Mittelwert von 191(p HPT=139), d.h. die vorgegebene Normgrenze von 190 mU/ml wird gerade überschritten.

p HPT insgesamt=139 Fälle

Min	Mittel	Max	[mU/ml]
11	191	1000	

4.1. Klinischer Symptomenkreis:

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max	[mU/ml]
Ulcus (n=20)	35	157	400	
Pankreatitis (n=9)	35	230	600	

Der deutlich, gegenüber der Ulcus-Gruppe, erhöhte Wert der alk. Serumphosphatase der Pankreatitis-Gruppe fällt auf.

Vergleich der Gruppen Nierensteinträger und Nierensteinfreie und ihrer Untergruppen:

Gruppe+Fallzahl	Min	Mittel	Max	Max	Mittel	Min	Gruppe+Fallzahl
Nierenstein ⊕ (n=49)	15	160	900	24	197	850	Nierenstein ⊖ (n=45)
+ OK < 25	17	90	160	29	155	410	+ OK < 25
+ OK > 25	15	175	900	24	204	850	+ OK > 25

Im Vergleich zu den Serumcalcium - und Serumphosphatwerten und auch in Übereinstimmung mit den verschiedenen Korrelationskoeffizienten zeigen die Werte der alkalischen Serumphosphatase klarere Unterschiede. Ihre Werte erhöhen sich, im Mittel, von der Gruppe Nierensteinträger zur Gruppe Nierensteinfreie und deren Untergruppen, auch in Abhängigkeit vom Osteoklastenindex.

Nephrocalcinose (n=3)

Die alkalische Serumphosphatase zeigt in dieser Gruppe Meßwerte von 130 bis 230 mU/ML und einen Mittelwert von 186 mU/ml.

Nierenfunktionseinschränkung (n=4) und Niereninsuffizienz (n=10)

Gruppe	Min	Mittel	Max
Nierenfunktionseinschränkung	75	188	240
Niereninsuffizienz	48	231	450

Während gerade bei den niereninsuffizienten Patienten der Serumcalciumwert mit 5,6 mval/L kaum über der Norm liegt, zeigt hier die Serumphosphatase eindeutigere Veränderungen.

4.2. Laborchemisch gesichert (n=91) und Laborchemisch unauffällig (n=30)

Gruppe	Min	Mittel	Max
Laborchemisch gesichert	11	180	1000
Laborchemisch unauffällig	24	220	820

Zwar ist, eigentlich nicht erwartungsgemäß, der Wert der alkalischen Serumphosphatase in der Gruppe "Laborchemisch gesichert" niedriger als in der Gruppe "Laborchemisch unauffällig" andererseits besteht, wie der Korrelationskoeffizient $r = 0,071$ zeigt, auch keinerlei Abhängigkeit zwischen Serumcalciumspiegel und Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase.

Aber auch in der Gruppe der Laborchemisch gesicherten Fälle bewegt sich die alkalische Serumphosphatase im oberen Normbereich. Gerade bei Laborchemisch weniger oder nicht gesicherten Fällen (normocalcämische Patienten) sollte die Bewertung der alkalischen Serumphosphatase nicht übersehen werden.

4.3. Tumorgruppen

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max
Adenom (n=38)	48	235	600
2 Adenome u. mehr (n=5)	15	180	300
Hyperplasic (n=12)	140	271	400
Adenom + Hyperplasic (n=2)	158	230	300
Carcinom (n=1)	/	220	/

[mU/ml]

In fast allen Gruppen zeigt sich ein über die Norm erhöhter Wert der alkalischen Phosphatase.

Interessant auch, daß ihr Wert von der Gruppe 2 Adenome u. mehr (180 mU/ml), über die Gruppe Adenom (235 mU/ml) zur Gruppe Hyperplasie (271 mU/ml) deutlich ansteigt.

In der Gesamtgruppe "operativ gesicherte Fälle (n=58) zeigt sich doch die Tendenz eines erhöhten Serumspiegels der alkalischen Phosphatase

Min	Mittel	Max
15	237	600

4.4. Das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase in den nach histologischen Kriterien erstellten Gruppen:

1. Knochenvolumen < 24%
Knochenvolumen > 24%

Gruppe	Min	Mittel	Max
Knochenvolumen < 24% (n=79)	11	230	1000
Knochenvolumen > 24% (n=60)	13	140	450

[mU/ml]

Wie im Korrelationskoeffizient von alk. Phosphatase und Knochenvolumenprozent von $r=0,4$ angedeutet, bestätigt sich, daß mit abnehmendem Knochenvolumen die Phosphatase zunimmt. Deutlicher als mittels Serumcalciumwert ist hier eine Aussage über das tatsächliche Ausmaß des Abbaues möglich.

2. Osteoklastenindex < 60
" " 60-240
" " > 240

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max
OK < 60 (n=51)	11	144	530
OK 60-240 (n=64)	27	191	680
OK > 240 (n=24)	15	240	1000

Auch hier wird deutlich, daß die alkalische Serumphosphatase bei steigendem Osteoklastenindex zunimmt. Zwar ist der Korrelationskoeffizient zwischen alkalischer Phosphatase und Osteoklastenindex mit 0,2 niedriger als vielleicht zu erwarten wäre (relative hohe Serumkonzentration der alk. Phosphatase in unteren und mittleren Osteoklastengruppen), dennoch zeigt sie mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,4$ mit den Howship'schen Lakunen und der dissoziierenden Osteoklasie, mit $r=0,3$ mit dem Osteoblastenindex und einem Koeffizienten von fast 0,5 mit dem Osteoidvolumen eine weit stärkere Abhängigkeit von Stadium

des p HPT und Umbauvorgängen im Knochenmark als beispielsweise Serumphosphat oder Serumkalzium.

Werte im oberen Normbereich sind hier zu berücksichtigen.

4.5. Gefäßreaktion stark (n=5)

Bei Werten von 76 mU/ml bis 260 mU/ml errechnet sich hier ein Mittelwert für die Konzentration der alkalischen Serumphosphatase von 144 mU/ml.

Korrelation der alk. Serumphosphatase:

alk. Serumphosphatase/Knochenvolumen% :	r= - 0,370
" " /Zellmarkvol% :	r= - 0,152
" " /Fettvolumen% :	r= - 0,223
" " /Osteoidvol% :	r= 0,449
" " /Faservolumen% :	r= 0,332
" " /Osteoblastenindex :	r= 0,343
" " /Howship'sche% :	r= 0,370
" " /Osteoklastenindex :	r= 0,222
" " /ROBA :	r= 0,246
" " /OS :	r= 0,256
" " /S/V :	r= 0,057
" " /Serumcalcium :	r= 0,071
" " /Serumphosphat :	r= 0,095
" " /Kreatinin :	r= 0,040

Diese tabellarische Übersicht zeigt deutlich, daß die alkalische Serumphosphatase wesentlich stärker in Zusammenhang steht mit den für einen p HPT typischen Veränderungen als beispielsweise das Serumcalcium oder das Serumphosphat, welche beide so gut wie nicht mit der alkalischen Phosphatase korrelieren.

Vom eigenen Patientengut ausgehend kann man sagen, daß die Serumphosphatase mehr über einen vorliegenden p HPT auszusagen vermag als beispielsweise das Ca oder Phosphat im

Serum, und dies, obwohl letztere Werte im eigenen Patienten-
gut im Mittel stärker von der Norm abweichen, als die alka-
lische Phosphatase.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß das Ausmaß der Ver-
änderungen im Bereich der alk. Phosphatase teils nicht so
deutlich ist, sind auch Werte im oberen Normbereich bereits
zu berücksichtigen.

In einem Kollektiv von Patienten bzw. bei einem Patienten
mit bekanntem p HPT ist mit gewissen Einschränkungen mittels
dem Wert der alkalischen Phosphatase noch am ehesten eine
Aussage über den Umbau zu machen.

5. Eisenwerte im Serum

Gruppe	Min	Mittel	Max	[$\mu\text{g}\%$]
p HPT insgesamt (n=139)	30	81	160	

Ausgehend von einem Normbereich von 80 - 150 $\mu\text{g}\%$ bei Männern
und 90 - 130 $\mu\text{g}\%$ bei Frauen ist festzustellen, daß der
Serumeisenwert im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt n=139
Fälle) mit einem Mittelwert von 81 $\mu\text{g}\%$ bei Männern an der
untersten Grenze, bei Frauen sogar darunter liegt.

Dies findet sich in praktisch allen Untergruppen bestätigt,
deren Durchschnittswert für das Serumeisen, auch wenn er im
Normbereich liegt, das Mittelfeld kaum überschreitet.

5.1. Tabellarischer Überblick: Klinischer Symptomenkreis

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max	[$\mu\text{g}\%$]
Ulcus (n=20)	30	60	120	
Pankreatitis (n=9)	31	71	120	
Nierensteinträger (n=49)	31	97	169	
" " + OK < 25	84	90	96	
" " + OK > 25	31	99	169	

Fortsetzung: Tab. Überblick: Klinischer Symptomenkreis

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max
Nierensteinfreie (n=45)	30	79	149
" " + OK < 25	30	58	86
" " + OK > 25	30	83	149
Nephrocalcinose (n=3)	/	k.A.	/
Nierenfunktionseinschr. (n=4)	/	k.A.	/
Niereninsuffizienz (n=10)	31	83	120
Laborchemisch gesich. (n=91)	30	88	147
Laborchemisch unauff. (n=30)	50	82	169

[$\mu\text{g}\%$]

Innerhalb der nach klinischen Gesichtspunkten erstellten Gruppen zeigt die Ulcus - Gruppe mit 60 $\mu\text{g}\%$ den niedrigsten Wert. Ferner fällt auf, daß der Durchschnittswert für Serumeisen bei Nierensteinträgern mit 97 $\mu\text{g}\%$ um fast 20 $\mu\text{g}\%$ über dem bei Nierensteinfreien liegt.

In ihren Untergruppen steigt der Serumeisenspiegel mit zunehmendem Osteoklastenindex.

Leider waren in den Gruppen Nephrocalcinose und Nierenfunktionseinschränkung keine Angaben bezüglich Serumeisen vorhanden.

5.2. Tumorguppen: Tabellarische Übersicht

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max
Adenom (n=38)	31	82	169
2 Adenome und mehr (n=5)	/	80	/
Hyperplasie (n=12)	/	59	/
Adenom+Hyperplasie (n=2)	/	/	/
Karzinom (n=1)	/	/	/

[$\mu\text{g}\%$]

Leider liegen in den Gruppen Karzinom und Adenom+Hyperplasie keine Angaben über den Serumeisenspiegel vor.

In den Gruppen Hyperplasie und 2 Adenome und mehr war jeweils nur ein Wert vorhanden.
Allerdings bestätigte sich in der Gruppe Adenom (n=38) die in der Gesamtgruppe (p HPT insgesamt n=139) errechnete Verteilung.

5.3. Serumeisenwerte in den nach histologischen Parametern erstellten Patientengruppen: Tab. Übersicht:

Gruppe und Fallzahl	Min	Mittel	Max
Knochenvolumen < 24% (n=79)	31	74	142
Knochenvolumen > 24% (n=60)	30	88	169
Osteoklastenindex < 60	30	77	153
" " 60-240	30	85	169
" " > 240	45	63	81
Gefäßreaktion stark (n=5)	/	k.A.	/

[$\mu\text{g}\%$]

Keine Angaben lagen bei der Gruppe Gefäßreaktion stark vor.
Die Gruppe Knochenvolumen < 24% weist mit 74 $\mu\text{g}\%$ einen niedrigeren Mittelwert auf als die Gruppe mit einem Knochenvolumen von über 24% (88 $\mu\text{g}\%$).
Zwar weist die Gruppe OK > 240 den niedrigsten Serumeisenspiegel auf, dennoch ist kein Zusammenhang zwischen Osteoklastenindex und Serumeisenkonzentration erkennbar.

6. Eiweißkonzentration

Gruppe + Fallzahl	Min	Mittel	Max
p HPT insgesamt (n=139)	6,7	7,9	8,8

[g%]

Wie die Tabelle zeigt, liegen die Eiweißwerte im Serum im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt= n=139 Fälle) im vorgegebenen Normbereich von 6,8 bis 8,5 g%.

Albumin, α_1 Globuline, α_2 Globuline, β - Globuline und γ - Globuline zeigen in ihren Werten ebenfalls kaum Abweichungen von der Norm.

Korrelationen:

Eiweiß/Zellmark%	:	Korrelationskoeffizient	r=0,034
" /Knochenvolumen%	:	"	r=0,016
" /Osteoklastenindex	:	"	r=0,027
" /Osteoblastenindex	:	"	r=0,021

7. BKS - Veränderungen

Die Wertung der BKS erfolgte ebenfalls semiquantitativ, d.h. es wurden 4 verschiedene Wertegruppen erstellt, denen die Einzelwerte zugeordnet wurden;

Folgende Einteilung wurde benutzt:

normal	:	7/12
1. Wert	:	10-50
1. Wert	:	51-100
1. Wert	:	> 100

p HPT insgesamt : n=139

normal 7/12	36%
1. Wert 10-50	42,1

1. Wert 51-100	17%
1. Wert > 100	5,1

7.1. Klinischer Symptomenkreis: Übersichtstabelle

Gruppe + Fallzahl	normal 7/12	1. Wert 10-50	1. Wert 51-100	1. Wert ≥ 100
Milch (n=20)	28%	44%	22%	6%
Pankreatitis (n=9)	23%	33%	33%	11%
Nierenstein (+) (n=49)	51%	37%	7%	5%
+ UK < 25 (n=10)	66%	33%	/	/
+ UK > 25 (n=39)	47%	38%	9%	6%
Nierenstein (-) (n=45)	24%	46%	24%	6%
+ UK < 25 (n=6)	40%	40%	20%	/
+ UK > 25 (n=39)	22%	47%	25%	6%
Nephrocalcinose (n=3)	33%	33%	33%	/
Nierenfunktionseinschr. (n=4)	25%	75%	/	/
Niereninsuffizienz (n=10)	10%	54%	27%	36%
Laborchem. gesichert (n=91)	37%	39%	19%	5%
Laborchem. unauffällig (n=30)	38%	54%	8%	/

Verstärktes Auftreten höherer BKS - Werte:

1. von der Gruppe Nierensteinträger zur Gruppe Nierensteinfreie;
2. Innerhalb obiger Gruppen in Abhängigkeit vom Osteoklastenindex;
3. Von der Gruppe Laborchemisch unauffällig zur Gruppe Laborchemisch gesichert.

7.2. Tumorgruppen:

Gruppe + Fallzahl	normal 7/12	1. Wert 10-50	1. Wert 51-100	1. Wert > 100
Adenom (n=38)	31%	44%	19%	6%
2 Adenome u. mehr (n=5)	60%	20%	/	20%
Hyperplasie (n=12)	22%	56%	/	22%
Adenom+Hyperplasie (n=2)	/	100%	/	/
Karzinom (n=1)	/	100%	/	/
Operativ gesich. Fälle (n=58)	30%	47%	13%	10%

7.3. Knochenhistologie - Gruppen:

Gruppe + Fallzahl	normal 7/12	1. Wert 10-50	1. Wert 51-100	1. Wert > 100
Knochenvolumen < 24% (n=79)	32%	44%	16%	8%
Knochenvolumen > 24% (n=60)	41%	41%	18%	/
Osteoklastenindex < 60 (n=51)	45%	42%	13%	/
" " 60-240 (n=64)	32%	43%	21%	4%
" " > 240 (n=24)	26%	42%	16%	16%
Gefäßreaktion stark (n=5)	50%	/	/	50%

Insbesondere in den nach dem Osteoklastenindex geordneten Patientengruppen fällt eine Abnahme der Normalwerte und eine gleichzeitige Zunahme der beiden höchsten Wertegruppen (1. Wert 51-100; 1. Wert > 100) bei steigendem Osteoklastenindex auf.

1.7. Urinwerte:

Die Angaben über die Ausscheidung von Kalzium bzw. Phosphat im Urin wurden semiquantitativ ausgewertet, wobei für Kalzium eine obere Grenze von 250 mg/24 Stunden und bei Phosphat von 1,3 g/24 h ausschlaggebend war.

p HPT insgesamt (n=139)	↓	n	↑
Kalzium im Urin	2%	29%	69%
Phosphat im Urin	4%	37%	59%

1.7.1. Klinischer Symptomenkreis:

Ulcus (n=20)	Ulcus	↓	n	↑
	Kalzium im Urin	9%	18%	73%
	Phosphat " "	14%	14%	72%

Pankreatitis (n=9)	Pankreatitis	↓	n	↑
	Kalzium im Urin	/	37,5%	62,5%
	Phosphat " "	/	(0%	40%

1.7.2. Nierensteinträger und Nierensteinfreie:

Nierensteinträger (n=49)	↓	n	↑	↑	n	↓	Nierensteinfreie (n=45)
Kalzium im Urin	3%	24%	73%	/	38%	62%	Kalzium
Phosphat " "	10%	30%	60%	/	37%	63%	Phosphat
+ UK < 25 (n=10)	↓	n	↑	↑	n	↓	+ UK < 25
Kalzium im Urin	/	33%	67%	/	33%	67%	Kalzium
Phosphat " "	/	20%	80%	/	30%	70%	Phosphat
+ UK > 25 (n=39)	↓	n	↑	↑	n	↓	+ UK > 25
Kalzium im Urin	4%	22%	74%	/	39%	61%	Kalzium
Phosphat " "	12%	20%	68%	/	40%	60%	Phosphat

Nierenfunktionseinschränkung (n=4):

Gruppe	Urinwert	↓	n	↑
Nierenfunktionseinschr.	Kalzium	/	33%	67%
	Phosphat	/	66%	33%

Niereninsuffizienz (n=10):

Niereninsuffizienz	↓	n	↑
Kalzium im Urin	/	27%	64%
Phosphat im Urin	/	27%	64%

Nephrocalcinose (n=3):

Nephrocalcinose	↓	n	↑
Kalzium im Urin	/	33%	67%
Phosphat im Urin	/	67%	33%

1.7.3. Laborchemisch gesichert/Laborchemisch unauffällig:

Laborchem. unauff. (n=30)	↓	n	↑
Kalzium im Urin	/	58%	42%
Phosphat im Urin	/	50%	50%

Bei der Gruppe "laborchem. gesichert" wurde Hypercalcurie und Hyperphosphaturie häufiger beobachtet als bei den "laborchemisch unauffälligen Patienten.

Laborchem. gesichert (n=91)	↓	n	↑
Kalzium im Urin	/	22%	88%
Phosphat im Urin	7%	31%	62%

1.7.4. Tumorgruppen:

Kalziumwerte im Urin

Gruppe	↓	n	↑
1 Adenom (n=38)	/	7%	93%
2 Adenome u. mehr (n=5)	/	/	100%
Hyperplasie (n=12)	/	33%	67%
Adenom+Hyperplasie (n=2)	/	/	100%
Karzinom (n=1)	/	/	100%
Operativ gesichert (n=58)	/	11%	89%

Phosphatwerte im Urin

Gruppe	↓	n	↑
1 Adenom (n=38)	/	8%	92%
2 Adenome u. mehr (n=5)	/	/	100%
Hyperplasie (n=12)	/	14%	86%
Adenom+Hyperplasie (n=2)	/	/	100%
Karzinom (n=1)	/	/	100%
Operativ gesichert (n=58)	/	8%	92%

Bei den Tumorgruppen war kein Fall mit einer reduzierten Kalzium - oder Phosphatausscheidung im Urin.

Hypercalcurie und Hyperphosphaturie zeigen steigende Tendenz von der Gruppe Hyperplasie über die Gruppe 1 Adenom zur Gruppe 2 Adenome und mehr.

Hyperplasie

86%

67%

1 Adenom

92%

93%

2 Adenome u. mehr

100%

100%

Adenom+Hyperplasie

100%

100%

Karzinom

100%

100%

Phosphat im
Urin:
Anteil Hyper-
phosphaturie

Kalzium im
Urin:
Anteil Hyper-
calcurie

1.7.5. Nach histologischen Kriterien erstellte Gruppen:

Kalziumwerte im Urin

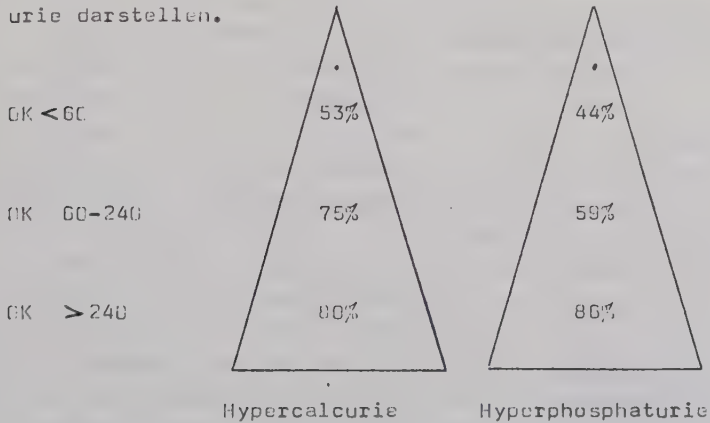
Gruppe	↓	n	↑
Knochenvolumen < 24% (n=79)	2%	31%	67%
Knochenvolumen > 24% (n=60)	/	28%	72%
Osteoklastenindex < 60 (n=51)	/	47%	53%
" " 60-240 (n=64)	2%	23%	75%
" " > 240 (n=24)	/	20%	80%
Gefäßreaktion stark (n=5)	/	33%	67%

Phosphatwerte im Urin:

Gruppe	↓	n	↑
Knochenvolumen < 24% (n=79)	3%	41%	56%
Knochenvolumen > 24% (n=60)	6%	32%	62%
Osteoklastenindex < 60 (n=51)	4%	52%	44%
" " 60-240 (n=64)	6%	35%	59%
" " > 240 (n=24)	/	14%	86%
Gefäßreaktion stark (n=5)	/	33%	67%

Sowohl für die Hyperphosphaturie wie auch für die Hypercalcurie läßt sich feststellen, daß ihr Anteil sich von der Gruppe Knochenvolumen > 24% zur Gruppe Knochenvolumen < 24% verringert.

In Abhängigkeit vom Osteoklastenindex läßt sich eine parallele Zunahme von Hypercalcurie und Hyperphosphaturie darstellen.



1.3. Therapie

Eine umfassendere Darstellung der Punkte Therapie, Therapieverlauf und Therapieerfolg kann, insbesondere in den verschiedenen Untergruppen, leider nicht erfolgen, da den meisten Krankenblättern hierzu nur wenige oder gar keine Informationen und Werte beigegeben waren.

Die vorhandenen Angaben sollen in einer Übersichtstabelle aufgeführt werden, wobei nur das Gesamtkollektiv der Patienten (p HPT, n=139) berücksichtigt wird.

a) Eine Behandlung, bei bekanntem p HPT, mit Cortisonpräparaten, Hormonen oder Zytostatika wurde nicht vorgenommen.

b) <u>Transfusion:</u>	bis 1 Liter Blut	:	0,7%
	Über 1,5 - 10 Liter Blut	:	2,9%
	keine Angaben	:	96,4%

c) <u>Osteoporose - Therapie:</u>	1. Calciumzufuhr	:	3,6%
	2. Vitamin - D	:	0,7%
	3. Fluorgabe	:	0,7%
	4. 1.+2.	:	2,9%
	5. 1.+2.+3.	:	3,6%
	6. keine Angaben	:	89,5%

d) <u>Eisen - Therapie:</u>	bis 2 Monate	:	1,4%
	Über 2 Monate	:	1,4%
	keine Angabe	:	97,1%

e) <u>Strahlentherapie:</u>	Gestrahlung durchgeführt:	:	1,4%
	keine " " " "	:	52,5%
	keine Angabe	:	46,1%

f) Operation: In 58 Fällen wurde eine operative Therapie vorgenommen. Diese Patienten wurden in einer eigenen Gruppe zusammengefaßt, nach der Tumorart weiter unterteilt und ihre Veränderungen im klinischen und histologischen Bereich dargelegt.

2. Nebenschilddrüsenbefunde insgesamt und in den einzelnen Patientengruppen:

2.1. Operationshäufigkeit

Betrachtet man einmal den Zeitpunkt der Operation (vor oder nach der Myelotomie), zum anderen die Zeitspanne nach der Diagnosestellung, so sieht man, daß 1. der Überwiegende Teil der Hyperparathyreoidismuskranken nach durchgeführter Myelotomie operiert wurde und 2. mit fast einem halben Jahr eine relativ lange Zeit verging bis nach der Diagnose p HPT eine Operation vorgenommen wurde.

Die einzelnen Gruppen zeigen hier doch teilweise deutliche Unterschiede.

Ausgehend von der folgenden tabellarischen Übersicht über den Zeitpunkt der Operation an den erkrankten Nebenschilddrüsen läßt sich doch erkennen, daß der Überwiegende Teil der Patienten erst nach einer Myelotomie am Beckenkamm operiert worden ist, abgesehen von einigen Ausnahmen. Größere Schwankungen zeigen die einzelnen Patientengruppen in der Zahl der Monate zwischen Diagnose und Operation. Beispielsweise ist diese Zeitspanne bei Nierensteinträgern zehnfach länger als bei Nierensteinfreien; sie verkürzt sich in den nach dem Osteoklastenindex zusammengestellten Gruppen von durchschnittlich 8,6 Monaten bei der Gruppe $OK < 60$, auf 3,1 Monate in der Gruppe $OK 60-240$ und schließlich auf 1,2 Monate bei den Patienten mit einem Osteoklastenindex von mehr als 240. Relativ groß ist auch der Sprung von der Gruppe: Laborchemisch unauffällig zu den laborchemisch gesicherten Fällen und zwar von 17,2 auf 5,2 Monate im Mittel. Mit durchschnittlich 50 Monaten zeigt die Gruppe "Gefäßreaktion stark" die größte Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Operation.

Gruppe	Fall- zahl	keine Op.	Op vor Myelo- tomie	Op nach Myelo- tomie	Zahl d. Monate nach Diagnose p HPT
p HPT insgesamt	139	39%	3%	58%	5,3
Ulcer	20	35%	2%	63%	1,3
Pankreatitis	9	22%	11%	67%	1,5
Nierensteinträger	49	33%	5%	62%	12,2
Nierensteinfreie	45	48%	0%	52%	1,2
Nephrocalcinose	3	67%	0%	33%	1,0
Nierenfunktion ↓	4	67%	0%	33%	13,8
Niereninsuffizienz	10	27%	36%	37%	20,1
Laborchem.gesich.	91	36%	13,8%	50,2%	5,3
Laborchem.unauff.	30	75%	16,7%	8,3%	17,2
Operativ gesichert	58	0%	2%	98%	5,7
Adenom	38	0%	4%	96%	4,2
2 Adenome u. mehr	5	0%	0%	100%	0,5
Hyperplasie	12	17%	2%	81%	12,1
Adenom+Hyperplasie	2	0%	0%	100%	0,5
Carcinom	1	0%	0%	100%	1,0
Knochenvol. < 24%	79	33%	1%	66%	1,7
Knochenvol. > 24%	60	47%	5%	42%	11,0
UK < 60	51	40%	6%	54%	8,6
UK 60-240	64	43%	1%	56%	3,1
UK > 240	24	28%	1%	71%	1,2
Gefäßreaktion ↑	5	0%	40%	60%	50,0

Tabellarische Übersicht:

2.2. Lokalisation:

Ordnet man die im Rahmen einer Operation oder Sektion dargestellten Epithelkörperchenneoplasmen nach ihrer Lage, so liegen - immer ausgehend von den dorsalen Polen der Schilddrüse - in der Gesamtgruppe (p HPT insgesamt 139 Fälle) etwa gleich viele rechts und links, aber mehr als doppelt so viele unten als oben.

Gruppe	Fallzahl	Rechts	Links	Rechts +Links	Oben	Unten	Oben +Unten
p HPT insg.	139	30%	40%	30%	20%	50%	30%

Die hier aufgezeigten Tendenzen lassen sich eigentlich in allen Untergruppen erkennen.

2.2.1. Klinischer Symptomenkreis

Gruppe	Fallzahl	Rechts	Links	Rechts +Links	Oben	Unten	Oben + Unten
Ulcus	20	30%	40%	30%	25%	45%	30%
Pankreatitis	9	50%	50%	/	33%	77%	/
Nierenstein (+)	49	20%	30%	33%	17%	50%	33%
Nierenstein (-)	45	34%	44%	22%	30%	50%	20%
Nephrocalcinose	3	/	100%	/	100%	/	/
Niereninsuff.	10	25%	75%	/	50%	25%	25%
Laborchem. gesichert	91	34,8%	47,8%	17,4%	25%	58,3%	16,7%
Laborchem. unauffällig	30	20%	/	80%	/	20%	80%

2.2.2. Tumorgruppen

Gruppe	Fallzahl	Rechts	Links	Rechts + Links	Oben	Unten	Oben + Unten
Operativ gesichert	58	30%	40%	30%	20%	50%	30%
Adenom	38	41%	51%	8%	27%	64%	9%
2 Adenome u. mehr	5	40%	50%	10%	30%	65%	5%
Hyperplasie	12	/	/	100%	/	/	100%
Adenom + Hyperplasie	2	/	/	100%	/	/	100%
Carcinom	1	/	/	/	/	/	/

Auch hier war Links unten die am häufigsten bestätigte Lokalisation.

2.2.3. Nach histologischen Parametern ausgewählte Gruppen

Gruppe	Fallzahl	Rechts	Links	Rechts + Links	Oben	Unten	Oben + Unten
Knochenvol. < 24%	79	31%	36%	33%	23%	63%	14%
Knochenvol. > 24%	60	29%	45%	26%	16%	33%	51%
OK < 60	51	28%	47%	25%	14%	36%	50%
OK 60-240	64	31%	37%	32%	23%	57%	20%
OK > 240	24	33%	35%	32%	24%	61%	15%
Gefäßreaktion ↑	5	/	/	100%	/	100%	/

2.3. Tumorarten und ihre Häufigkeit in den einzelnen Gruppen:

In diesem Kapitel wurde die Verteilung der einzelnen Tumorarten, wie Adenom, Hyperplasie usw. in den verschiedenen, nach klinischen oder histologischen Kriterien erstellten Patientengruppen untersucht.

Im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt = 139 Fälle) ist die Verteilung wie folgt:

Adenome	66%	38 Fälle
2 Adenome u. mehr	9%	5 " "
Hyperplasie	21%	12 " "
Adenom + Hyperplasie	3%	2 " "
Carcinom	1%	1 Fall

Es ist festzustellen, daß im eigenen Patientengut das Adenom der häufigste Nebenschilddrüsentumor ist. Das Verhältnis Adenom zu Hyperplasie ist wie 3 zu 1; zusammen beanspruchen sie einen Anteil von 87%.

Im Gesamtkollektiv ist nur 1 Nebenschilddrüsenkarzinom aufgetreten.

2.3.1. Klinischer Symptomenkreis

Gruppe	Fallzahl	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyperplasie	Adenom+ Hyperplasie	Carcinom
Ulcus	20	10	1	4	1	1
Pankreatitis	9	8	/	1	/	/
Nierenstein (+)	49	14	2	5	1	1
Nierenstein (-)	45	11	2	1	/	/
Nephrocalcinose	3	1	/	/	/	/
Nierenfunktion	4	3	/	/	/	/
Niereninsuffi.	10	5	1	3	/	/
Laborchem.ges.	91	30	4	9	2	1
Laborchem.unauff.	30	8	1	3	/	/

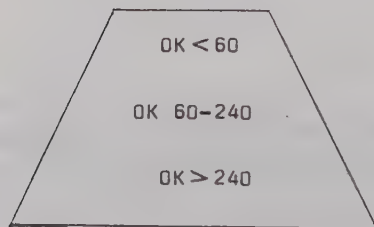
2.3.2. Die nach histologischen Parametern ausgewählten

Patientengruppen:

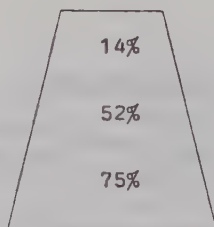
Gruppe	Adenom	2Adenome u. mehr	Hyper- plasie	Adenom+ Hyperplasie	Carcinom
Knochenvol < 24% (n=79)	30	3	7	2	1
Knochenvol > 24% (n=60)	8	2	5	/	/
OK < 60 (n=51)	3	1	3	/	/
OK 60 - 240 (n=64)	25	1	5	1	1
OK > 240 (n=24)	10	3	4	1	/
Gefäßreaktion stark	1	/	1	/	/

Vergleicht man die Tumorfrequenz der Gruppen Knochenvolumen < 24% und Knochenvolumen > 24%, so errechnet sich ein Quotient von 3 zu 1.

Auch läßt sich zeigen, daß mit steigendem Osteoklastenindex die Tumorfrequenz deutlich zunimmt.



Osteoklastenindex



Tumorfrequenz
insgesamt

2.4. Tumorphistologie:

In den Gruppen Adenom + Hyperplasie (n=5) und Karzinom (n=1) lagen leider keine Angaben zur Histologie der operativ dargestellten Epithelkörperchen vor. In der folgenden Tabelle sollen die Gruppen Adenom, 2 Adenome u. mehr und Hyperplasie einander gegenübergestellt werden:

Befund	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyper- plasie	Operativ gesichert
1 großzellig hell	36%	/	14%	26%
2 kleinzellig hell	17%	25%	/	16%
3 oxyphil	/	/	/	/
1 + 2	47%	75%	58%	50%
1 + 3	/	/	/	/
2 + 3	/	/	14%	4%
1 + 2 + 3	/	/	14%	4%
Polymorphie	/	/	/	/

Mit Abstand am häufigsten wurden großzellig helle und kleinzellig helle Geschwulste vorgefunden. In keinem einzigen Fall lag ein oxyphiles Adenom vor, lediglich in den hyperplastischen Epithelkörperchen konnten, in Kombination mit anderen Veränderungen, oxyphile Elemente beobachtet werden. Zeichen einer Polymorphie konnten in keinem der untersuchten Nebenschilddrüsen beschrieben werden.

3. Histologische Veränderungen insgesamt und in den einzelnen Patientengruppen:

3.1. Aussagekraft der Beckenkammbiopsie im eigenen Patientengut:

- a) Bei der Aufschlüsselung der klinischen Diagnosen, mit denen die Patienten zur Myelotomie aufgenommen wurden zeigte sich folgendes Bild:

p HPT: klinisch gesicherte Diagnose	22,3%
p HPT: klinische Verdachtsdiagnose	77,7%

- b) Im Rahmen einer Durchsicht der histologischen Diagnosen unter dem Gesichtspunkt ihrer Eindeutigkeit ergibt sich die folgende Verteilung:

Histologisch eindeutiger p HPT	31,0%
Vereinbar mit einem p HPT	69,0%

- c) Setzt man beide Punkte (1 und 2) zueinander in Beziehung so erhält man für das Gesamtpatientengut (p HPT, n=139 Fälle) folgende Übersicht:

Klin. Diagnose durch Histologie bestätigt	13,7%
" " " " ergänzt	21,4%
" " " " nicht bestätigt	9,4%
Klin. Verdachtsdiag. durch Histologie gesich.	41,0%
" " .kein diagnost. Beitrag	11,5%
Erste Diagnose d. p HPT durch Histologie	3,0%

- d) Diese Ergebnisse verdeutlichen sich beim Vergleich der beiden Untergruppen "Laborchemisch gesichert" und "Laborchemisch unauffällig", bei deren Zusammenstellung die Höhe des Serumkalziumwertes den Ausschlag gab.

Die Patienten mit Hypercalcämie zeigten, wie erwartet, die für einen primären Hyperparathyreoidismus typischen Veränderungen im Knochenmark:

Fasern Vol%	5,8%
Howship'sche Lakunen Vol%	4,9%
Geflechtknochen Vol%	4,2%
OB	15,9%
OK	166,0%

Bei der Auswertung der Präparate der Patienten der Gruppe: "Laborchemisch unauffällig" zeigte sich, daß auch hier die Parameter wie Osteoklastenindex, Fasern usw. in einem Maß und einer Art verändert waren, wie für einen p HPT charakteristisch:

Fasern Vol%	8,3%
Howship'sche Lakunen Vol%	5,4%
Geflechtknochen Vol%	2,9%
OB	14,6%
OK	156,0%

Beide Gruppen weisen weitgehende Übereinstimmung in der Reaktion der einzelnen histologischen Parameter auf; zwar hat die negative Biopsie keinen ausschließenden Wert, dennoch vermag sie gerade, wie der obige Vergleich zeigt, bei laborchemisch normalen Fällen aber bestehendem klinischen Verdacht, eine eindeutige Aussage zu machen.

Andere Markanteile wie Erythropoese, Granulopoese oder Thrombopoese zeigen ebenfalls keinerlei auffällige Unterschiede, weder in der Menge noch in ihrer Reife.

Jedenfalls handelt es sich bei beiden Gruppen, unabhängig von der laborchemischen Konstellation, um ein etwa gleichmaßen gesteigertes, auf Knochenanbau, Faserproduktion und Knochenabbau konzentriertes Geschehen.

e) Histologische Diagnose und klinische Diagnoseverfahren
: im Vergleich:

Überprüft man, ausgehend vom Schweregrad der histologischen Veränderungen die Treffsicherheit anderer klinischer Untersuchungsmethoden so zeigt sich folgende Verteilung:

Histologie	Röntgen⊕	Röntgen⊖	Labor⊕	Labor⊖	Operation ja	Op. nein
Normbereich 8%	64%	36%	36%	64%	37%	63%
wenig ausgeprägt 22%	84%	16%	81%	19%	32%	68%
deutlich verändert 70%	70%	30%	77%	23%	62%	38%

3.2. Histologische Charakterisierung und Vergleich der
einzelnen klinischen Patientengruppen:

3.2.1. Tabellarische Darstellung der histologischen Ver-
änderungen im Gesamtkollektiv (p HPT insg. n=139)

a) Morphometrie Volumenprozent:

	Min	Mittel	Max
Knochen	5	23,2	62
Zellmark	4	35,0	61
Fett	2	22,3	55
Osteoid	0	3,4	24
Fasern	0	5,9	71
Sinus	1	4,1	15
Oedem + Erythrozytenextravasate	0	3,8	69
Vol% Howship'sche + diss. Osteoklasie	0	4,9	29
Geflechtknochen	0	4,7	32

⌈ % ⌋

b) Osteozytäre Reaktion:

↓	normal	↑	↑↑
0%	36,7%	41%	22,3%

c) Osteoklasten:

1 - 2 kernig	18%
1 - 5 kernig	42%
1 - >10 kernig	12%
1 - >10 kernig + dtl. Nucleolen	28%

d) Lamellensystem:

unauffällig	32%
unruhig	44%
Kittlinien	6%
massiv Kittlinien	1%
Mineralisation gestört	17%

e) Knochenrinde:

normal	41%
schmal	8%
breit	18%
spongiosiert	17%
gesteigerter Umbau	11%
unterbrochen	5%

f) Fasersäume:

schmal ①	45%
breit ②	4%
Markraum ausfüllend ③	5%
① + ②	13%
① + ② + ③	9%
keine	24%

g) Endostale Fasern:

von Osteoblasten ausgehend ①	27%
unabhängig von Osteoblasten ②	3%
① + ②	48%
keine	23%

h) Arteriolen + arterielle Kapillaren:

1. Menge:	↓	1%
	normal	96%
	↑	3%

2. Veränderungen:	normal	56%
	Verquellung	12%
	Arteriosklerose	19%
	PAS-Niederschläge	5%
	Hyalin	8%

i) Sinussystem:

1. Menge:

↓	3%
normal	63%
↑	34%

2. Veränderungen:

normal	31%
Ektasie	22%
Ektasie + Wandsklerose	6%
Wandläsion	36%
endostale Sinusvermehrung	5%
Besonderheiten	/

j) Endostale Sinus:

∅	23,0%
vereinzelt	63,3%
zahlreich + breit	13,7%

k) Myelopoese:

1. Menge:

↓↓	↓	normal	↑	↑↑
5,8%	8,6%	77%	8,6%	/

2. Reife:

↓↓	↓	normal	↑	↑↑
1,4%	4,3%	92,1%	2,1%	/

1) Eisen im Knochenmark:

1. Menge:

↓	28,1%
normal	24,5%
↑	30,9%
↑↑	16,5%

2. Verteilung:

diffus ①	68,6%
herdförmig ②	13,1%
① + ②	18,3%
Ringsideroblasten	/
Besonderheiten	/

m) Fettverteilung im Knochenmark:

diffus (1)	29,5%
herdförmig (2)	12,9%
endostal (3)	/
(1) + (2)	48,9%
(1) + (3)	8,6%
(1) + (2) + (3)	/

n) Plasmazellen im Knochenmark:

1. Menge:

↓	/
normal	30,2%
↑	48,2%
↑ + Russel-Körperchen	10,8%
↑ ↑	10,8%

2. Verteilung:

diffus (1)	10,1%
perikapillär (2)	73,4%
herdförmig (3)	1,4%
(1) + (2)	15,1%
(1) + (3)	/
(1) + (2) + (3)	/

o) Mastzellen im Knochenmark:

1. Menge:

↓	/
normal	52,5%
↑	42,4%
↑ ↑	5,0%

2. Verteilung:	diffus (1)	17,3%
	endostbezogen (2)	7,2%
	gefäßbezogen (3)	20,1%
	(1) + (2)	0,7%
	(1) + (3)	6,5%
	(1) + (2) + (3)	48,2%

p) Tabelle: Strukturwerte bei p HPT insgesamt (n=139)

Werte:		Min	Mittel	Max
Oberflächendichte d. Spongiosa Sv		1	3,9	9
Spez. Trabekeloberfläche S/v		5	13,6	60
Mittlere Osteoidsaumbreite $\bar{S}$		0	2,5	23
Osteoblastenindex OB		1	15,7	68
Grenzfläche Osteoid ohne Osteoblasten IO		1	27,2	66
Grenzfläche Osteoid mit und ohne Osteoblasten OS		2	42,2	90
Relative Osteoblasten - aktivität ROBA		0	33,3	221
Oberflächendichte des Osteoids S _{vos}		0	1,7	5
Vol% Howship'sche Lakunen u. diss. Osteoklasie		0	4,9	29
Grenzfläche Howship.Lakunen		1	14,2	70
Osteoklastenindex OK		0	164,2	1067
Inaktive Spongiosaoberfläche IS		1	44,3	94
Oberflächendichte der inaktiven Spongiosa S _{vis}		0	1,7	5

g) Korrelationen:

Im Anschluß an die tabellarische Übersicht der histologischen Veränderungen im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt, n=139), sei durch Angabe der einzelnen Korrelationskoeffizienten r das Maß der Abhängigkeit einzelner Parameter voneinander verdeutlicht.

<u>Knochenvolumenprozent/Fett%</u>			$r = 0,3$
"	"	/Fasern%	$r = 0,4$
"	"	/OK	$r = 0,1$
"	"	/OB	$r = 0,4$
"	"	/Alter	$r = 0,2$
"	"	/Ca	$r = 0,1$
"	"	/PO ₄	$r = 0,04$
"	"	/Kreatinin	$r = 0,1$
"	"	/alk. Phosphatase	$r = 0,4$

Erstaunlich ist einerseits der niedrige Koeffizient von $r = 0,1$ zwischen Osteoklastenindex und Knochenvolumen, andererseits sind von Osteoklasten völlig abgebaute Spongiosapräparate im eigenen Patientengut selten.

Überdies müßte dann der Koeffizient negativ sein, da es sich um ein reziprokes Verhältnis handelt.

Die geringen Koeffizienten zwischen Knochen und Ca und Phosphat wurden bereits besprochen.

Bei eindeutigem Zusammenhang wäre auch ein negativer Koeffizient zu erwarten.

<u>Zellmarkvolumenprozent/Fett%</u>			$r = 0,2$
"	"	/Fasern%	$r = - 0,5$
"	"	/Howship'sche L.%	$r = - 0,4$
"	"	/OB	$r = - 0,4$
"	"	/Alter	$r = - 0,1$
"	"	/Krankheitsdauer	$r = 0,03$
"	"	/Kreatinin	$r = - 0,2$
"	"	/Protein	$r = 0,03$
"	"	/alk. Phosphatase	$r = - 0,2$

Die teilweise deutlichere Abhängigkeit der Gestalt des Zellmarks von einzelnen, für Umbauvorgänge am Knochen sehr typischen Parametern läßt vielleicht den Schluß zu, daß entweder eher oder stärker die im Rahmen eines p HPT auftretenden Prozesse stattfinden als am Knochen selbst.

<u>Fettvolumenprozent/Fasern%</u>			r = - 0,4
"	"	/Oedem%	r = 0,1
"	"	/Sinus%	r = 0,1
"	"	/Howship'sche L.%	r = - 0,3
"	"	/OK	r = - 0,2
"	"	/OB	r = - 0,2
"	"	/Alter	r = 0,3
"	"	/Kreatinin	r = - 0,2
"	"	/alk. Phosphatase	r = - 0,2

Vor allem beim Vergleich der Gruppen Knochenvolumen% < 24% mit > 24% fällt, in der Reihenfolge, eine leichte Fettzunahme auf.

Bei ausgeprägtem Fasermark ist eine Verdrängung des Fettes wie auch des Zellmarkes auf meist inselförmige Bezirke zu verzeichnen.

<u>Osteoidvolumenprozent/Knochen%</u>			r = - 0,3
"	"	/Fasern%	r = 0,5
"	"	/Sinus%	r = - 0,02
"	"	/Geflechtknochen%	r = 0,5
"	"	/Howship'sche L.%	r = 0,4
"	"	/OK	r = 0,3
"	"	/OB	r = 0,5
"	"	/ROBA	r = 0,3
"	"	/IS	r = 0,5
"	"	/Alter	r = - 0,1
"	"	/Krankheitsdauer	r = - 0,1
"	"	/Ca	r = 0,01
"	"	/Phosphat	r = - 0,1
"	"	/Kreatinin	r = 0,1
"	"	/alk. Phosphatase	r = 0,5

Starke Zusammenhänge bestehen zwischen Osteoid und Fasern,

Geflechtknochen, Howship'sche Lakunen, OB, IS und der alk. Phosphatase.

<u>Fasernvolumenprozent/Sinus%</u>			r = - 0,2
"	"	/Oedem%	r = - 0,1
"	"	/Geflechtknochen%	r = 0,3
"	"	/Howship'sche L.%	r = 0,7
"	"	/OB	r = 0,5
"	"	/OK	r = 0,5
"	"	/ROBA	r = 0,4
"	"	/OS	r = 0,3
"	"	/IO	r = 0,1
"	"	/Krankheitsdauer	r = 0,1
"	"	/Ca	r = 0,1
"	"	/Phosphat	r = 0,1
"	"	/Kreatinin	r = 0,4
"	"	/alk. Phosphatase	r = 0,3

Gerade die enge Beziehung zwischen Fasern und Howship'schen Lakunen, OK einerseits, OB, ROBA andererseits, zeigt eben, daß abbauende und aufbauende Aktivitäten im Rahmen eines p HPT sich gleichermaßen abspielen.

<u>Osteoblastenindex/Geflechtknochen%</u>			r = 0,3
"	"	/S _{vos}	r = 0,7
"	"	/OK	r = 0,3
"	"	/Howship'sche L.%	r = 0,5
"	"	/Grenzfläche H.L.	r = 0,2
"	"	/Ca	r = 0,2
"	"	/Phosphat	r = 0,1
"	"	/Kreatinin	r = 0,1
"	"	/alk. Phosphatase	r = 0,3

Auffallend auch hier der hohe Korrelationskoeffizient zwischen OB und den Howship'schen Lakunen.

<u>Howship'sche Lakunen Vol%/OK</u>			r = 0,6
"	"	/Ca	r = 0,1
"	"	/Phosphat	r = 0,03
"	"	/Kreatinin	r = 0,3

Auffallend ist auch bei diesen Vergleichen der Koeffizient

von 0,1 zwischen Calcium und Howship'schen Lakunen, als den Parameter für Knochenabbau.

<u>Osteoklastenindex/Geflechtknochen%</u>		$r = 0,1$
"	/ROBA	$r = 0,2$
"	/IS	$r = - 0,6$
"	/OS	$r = 0,2$
"	/S _{vos}	$r = 0,2$
"	/IO	$r = 0,1$
"	/Ca	$r = 0,04$
"	/Phosphat	$r = - 0,1$
"	/alk. Phosphatase	$r = 0,2$

Zu klinischen Werten wie Ca oder Phosphat zeigt sich auch vom OK aus kein Zusammenhang.

<u>ROBA/alk. Phosphatase</u>	$r = 0,3$
<u>OS/alk. Phosphatase</u>	$r = 0,3$
<u>OS/Ca</u>	$r = 0,1$
<u>S/v</u> /alk. Phosphatase	$r = 0,1$

3.2.2. Tumorgruppen:

Es soll, bevor auf die einzelnen Tumorgruppen eingegangen wird, eine Übersicht gegeben werden über die näher dargestellten, histologischen Parameter, wobei eine Aufstellung ihrer Werte in der Gesamtgruppe: Operativ gesicherte Fälle (n=58) erfolgen soll.

Am Ende dieses Abschnittes sollen dann die wesentlichsten Veränderungen zusammengefaßt werden.

3.2.2.1. Operativ gesicherte Fälle (n=58)

a) Morphometrie Volumenprozent:

	Min	Mittel	Max	
Knochen	8	20,7	37	
Zellmark	5	34,9	61	
Fett	2	20,0	42	
Osteoid	0	4,3	24	
Fasern	0	10,5	71	[%]
Sinus	0	3,3	15	
Dedem + Erythrozyten- extravasate	0	3,4	13	
Howship'sche Lak. + diss. Ost.	1	6,9	29	
Geflechtknochen	0	3,8	23	

b) Osteozytäre Reaktion:

↓	/	
normal	41,3	[%]
↑	38,1	
↑ ↑	20,6	

c) Osteoklasten:

1 - 2 kernig	2%
1 - 5 kernig	39%
1 - > 10 kernig	10%
1 - > 10 kernig + deutlich Nucleolen	49%

d) Lamellensystem:

unauffällig	15%
unruhig	46%
Kittlinien	5%
massiv Kittlinien	5%
Mineralisation gestört	29%

e) Knochenrinde:

normal	30%
schmal	10%
breit	17%
spongiosiert	17%
Umbau gesteigert	19%
unterbrochen	7%

f) Fasersäume:

schmal	①	44%
breit	②	15%
Markraum ausfüllend	③	7%
schmal + breit		20%
① + ② + ③		14%

g) Endostale Fasern:

von Osteoblasten ausgehend ①	29%
unabhängig von Osteoblasten ②	/
① + ②	59%
keine	12%

h) Arteriolen + arterielle Kapillaren:

1. Menge:

↓	/ %
normal	95,1 %
↑	4,9 %

2. Veränderungen:

normal	50%
Verquellung	14%
Arteriosklerose	14%
PAS + Niederschläge	15%
Hyalin	7%

i) Sinussystem:

1. Menge:

↓	2%
normal	58%
↑	40%

2. Veränderungen:

normal	22%
Ektasie	27%
Ektasie + Wandsklerose	7%
Wandläsionen	44%

j) Endostale Sinus:

⊖	22%
vereinzelt	66%
zahlreich + breit	12%

k) Myelopoese:

1. Menge:	↓↓	↓	normal	↑	↑↑
	12%	12%	71%	5%	/

2. Reife:	↓↓	↓	normal	↑	↑↑
	5%	5%	88%	2%	/

Sowohl für die Menge als auch für die Reife der Elemente der Myelopoese gilt, daß sie eine Tendenz zur Verminderung zeigen.

l) Eisen im Knochenmark:

1. Menge:	↓	26%
	normal	18%
	↑	41%
	↑↑	15%

2. Verteilung:	diffus	44%
	herdförmig	25%
	diffus + herdförmig	31%

m) Fettverteilung:

diffus	34%
herdförmig	15%
diffus + herdförmig	51%

n) Plasmazellen:

1. Menge:	↓	/
	normal	35%
	↑	49%
	↑ + Russelkörperchen	7%
	↑↑	9%

2. Verteilung:

diffus	8%
perikapillär	78%
herdförmig	2%
diffus + perikapillär	12%

o) Mastzellen:

1. Menge:

↓	/
normal	44%
↑	46%
↑ ↑	10%

2. Verteilung:

diffus	20%
endostbezogen	7%
gefäßbezogen	17%
" + diffus	5%
" " + endostbez.	51%

p) Tabelle: Strukturwerte: Operativ gesicherte Fälle (n=58)

Werte:	Operativ gesichert
Oberflächendichte der Spongiosa S_v	3,6
Spezifische Trabekeloberfläche S/v	13,3
Mittlere Osteoidsaumbreite $\bar{S}$	2,6
Osteoblastenindex OB	16,4
Grenzfläche Osteoid ohne Osteoblasten IO	31,1
Grenzfläche Osteoid mit und ohne Osteoblasten OS	47,6
Relative Osteoblasten - aktivität ROBA	32,2
Oberflächendichte d. Osteoid S_{vos}	1,8

Fortsetzung: Tabelle: Strukturwerte: Op.ges.Fälle:

Werte:	Operativ gesichert
Vol% Howship'sche Lakunen u. diss. Osteoklasie	7%
Grenzfläche Howship.Lakunen	21,5
Osteoklastenindex OK	268
Inaktive Spongiosaoberfläche IS	31,6
Oberflächendichte der inaktiven Spongiosa S _{vis}	1,0

Vergleich der Gesamtgruppe (p HPT insgesamt n=139) und
der Gruppe Operativ gesicherte Fälle (n=58) mittels
histologischer Parameter:

- In der Gruppe: Operativ gesichert sind gegenüber dem Gesamtkollektiv:
 - gleich: Zellmark (34,5% und 35%)
Dedem und Erythrozyten-
extravasate (3,4% und 3,8%)
 - erniedrigt: Knochen (20,7% und 23,2%)
Fett (20% und 22,3%)
Sinus (3,3% und 4,1%)
Geflechtknochen (3,8% und 4,7%)
 - erhöht: Osteoid (4,3% und 3,4%)
Howship'sche Lakunen
u. diss. Osteoklasie (6,9% und 4,9%)
 - stark
erhöht: Fasern (10,5% und 5,9%)
- Keine nennenswerten Unterschiede zeigten sich beim Vergleich der osteozytären Reaktion. Erst die Aufschlüsselung nach einzelnen Tumorgruppen ergab hier deutlichere Verlagerungen.

- Bei der Gegenüberstellung der Osteoklastengröße zeigte sich in den Tumorgruppen eine klare Zunahme der großen, kernreichen Formen gegenüber dem Gesamtkollektiv.
- Im Bereich des Lamellensystems kam es in den operativ gesicherten Fällen fast doppelt so häufig zu Mineralisationsstörungen.
- In der Gruppe: operativ gesichert kamen Fasersäume stets vor und sie waren breiter und markraumfüllender als in der Gesamtgruppe. Im Bereich der endostalen Fasern waren keine unterschiedlichen Tendenzen erkenntlich.
- Beim Vergleich der Veränderungen von Arteriolen und arteriellen Kapillaren zeigte sich bei den operativ gesicherten Fällen weniger Arteriosklerose und mehr PAS (+) - Niederschläge.
- Marksinus und endostale Sinus verhielten sich in beiden Gruppen gleich.
- Auch die Myelopoese zeigte keine unterschiedlichen Tendenzen.
- Das Eisen im Knochenmark war bei Tumorfällen stärker herdförmig angeordnet.
- Weder die Menge noch Verteilung der Plasmazellen zeigte unterschiedliche Tendenzen; die Mastzellen wiesen eine leichte Zunahme bei den operativ gesicherten Fällen auf.
- Bezüglich der Strukturwerte lassen sich in der Gruppe der operativ gesicherten Fälle gewisse Abweichungen gegenüber den Werten im Gesamtkollektiv (p HPT insgesamt: n=139 Fälle) erkennen, insbesondere beim Osteoklastenindex, den Howship'schen Lakunen und dem Osteoblastenindex, dennoch ist, gerade hier, die Unterteilung nach einzelnen Tumorarten besonders aufschlußreich.

Die gesonderte Herausstellung der Gruppe: operativ gesicherte Fälle soll nicht den Eindruck erwecken, daß bei den übrigen Gruppen nicht alle Kriterien eines primären Hyperparathyreoidismus erfüllt sind.

Nur bot sich in dieser Gruppierung die Möglichkeit einzelne Veränderungen deutlicher zu machen und zwar unabhängig von anderen Erkrankungen im Rahmen eines p HPT und speziell im Zusammenhang mit der jeweils vorliegenden Tumorart.

Da doch bei einem Teil der Patienten keine Operation erfolgt war oder keine Angaben vorlagen, war die getrennte Betrachtung und Auswertung der Tumorpatienten notwendig.

Die einzelnen Tumorgruppen:

1. Morphometrie: Volumenprozent

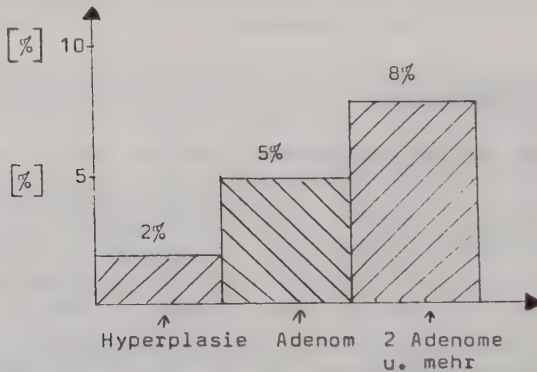
Knochenmorphometrie	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyperplasie	Adenom+ Hyperpl.	Carcinom
Knochen	20%	20%	22%	22%	27%
Zellmark	35%	25%	39%	14%	35%
Fett	22%	8%	20%	19%	20%
Osteoid	5%	7%	2%	5%	2%
Fasern	7%	33%	8%	34%	6%
Sinus	3%	1%	3%	1%	/
Oedem + Erythrozytenextravasate	3%	6%	4%	5%	/
Howship'sche L. + diss. Osteoklasie	5%	10%	5%	21%	10%
Geflechtknochen	5%	1%	1%	1%	1%

1. Das Knochenvolumen bleibt mit einem Wert von 20 - 22 Vol% in allen Gruppen relativ konstant.
2. Es fällt eine Abnahme des Zellmarkes auf, ausgehend von der Hyperplasie - Gruppe zur Adenom - Gruppe, zur Gruppe: 2 Adenome u. mehr und zur Gruppe Adenom und Hyperplasie.

Hyperplasie Adenom 2 Adenome Adenom + Hyperplasie

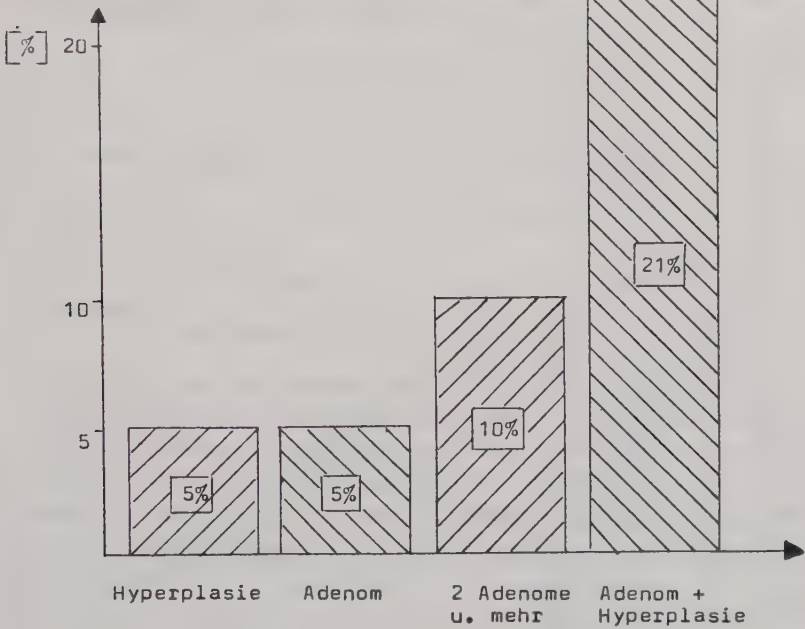
39%	35%	25%	14%
-----	-----	-----	-----

3. Einen auffallend geringen Anteil weist das Fett in der Gruppe: 2 Adenome u. mehr mit nur 8% auf. Ansonsten ist das Fett eher gleichverteilt.
4. Beim Osteoid läßt sich eine Zunahme von der Gruppe Hyperplasie, über die Gruppe Adenom zur Gruppe 2 Adenome u. mehr darstellen.



5. Mit einem Anteil von 7% bzw. 8% weichen die Gruppen Adenom bzw. Hyperplasie hinsichtlich der Faserverteilung stark von den Gruppen Adenom + Hyperplasie (34%) und 2 Adenome u. mehr (33%) ab.
6. In den Gruppen Adenom bzw. Hyperplasie ist mit je 3% ein 3 - fach stärkeres Auftreten der Sinus zu beobachten als in den Gruppen Adenom + Hyperplasie bzw. 2 Adenome und mehr (je 1%).
7. Ausgehend von einem Anteil von 5% in den Gruppen Adenom und Hyperplasie nehmen Howship'sche Lakunen und dissoziierende Osteoklasie in den Gruppen 2 Adenome und mehr (10%) und Adenom + Hyperplasie (21%) deutlich zu.

Graphik zu Punkt 7:

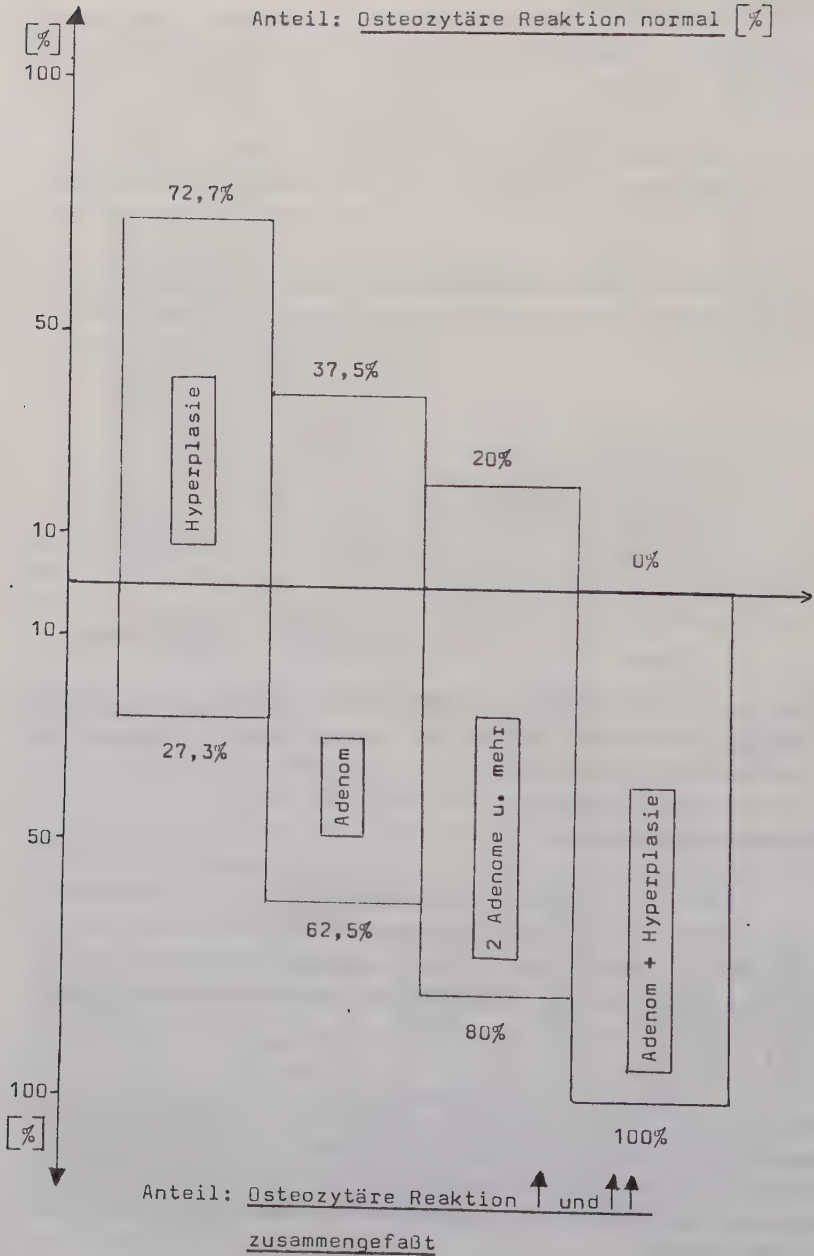


8. Während alle Gruppen konstant einen Anteil von 1% Geflecht-knochen aufweisen, ergibt sich in der Adenom - Gruppe ein Anteil von immerhin 5%.

Osteozytäre Reaktion:

	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyperplasie	Adenom + Hyperplasie	Karzinom
↓	/	/	/	/	/
normal	37,5%	20%	72,7%	/	/
↑	25%	20%	18,2%	/	100%
↑↑	37,5%	60%	9,1%	100%	/

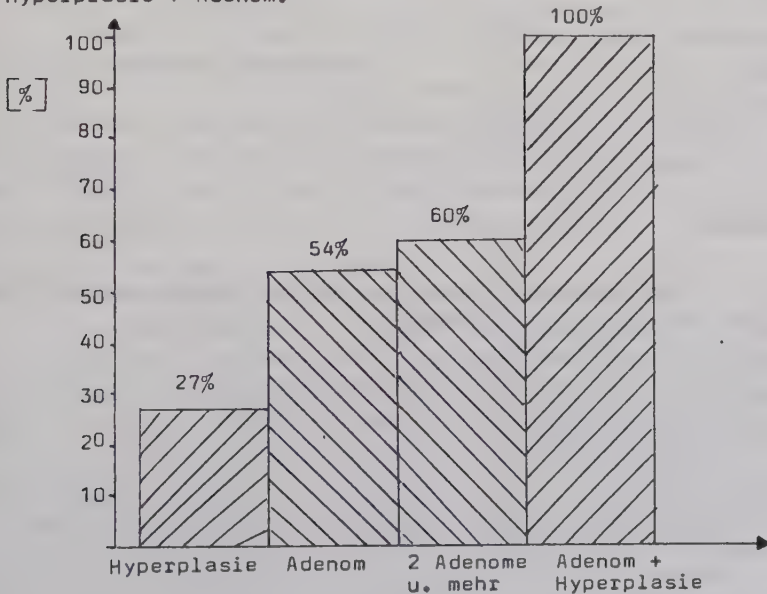
Wie auch die folgende Graphik zeigt, findet innerhalb der Gruppen Hyperplasie, Adenom, 2 Adenome u. mehr und Adenom + Hyperplasie eine deutliche Abnahme normaler osteozytärer Reaktion und gleichzeitige Verstärkung der osteozytären Aktivität statt.



Osteoklasten:

Gruppe	1-2kernig	1-5 kernig	1->10 kernig	1->10 kernig + deutl. Nucl.
Adenom	/	33%	13%	54%
2 Adenome u. mehr	/	40%	/	60%
Hyperplasie	9%	55%	9%	27%
Adenom + Hyperplasie	/	/	/	100%
Karzinom	/	/	/	100%

Untersucht man die Osteoklasten nach ihrer Beschaffenheit in den einzelnen Tumorguppen, so ist eine Zunahme großer mehrkerniger (eventuell mit deutlich hervortretenden Nucleolen) Osteoklasten von der Gruppe Hyperplasie, über Adenom - Gruppe und 2 Adenome u. mehr - Gruppe zur Gruppe Hyperplasie + Adenom.



Zunahme der großen, mehrkernigen, nukleolenreichen Osteoklasten in Abhängigkeit von der Tumorart.

Lamellensystem:

Gruppe	unauffällig	unruhig	Kitt- linien	massiv Kittlinien	Mineralisation gestört
Adenom	7%	48%	5%	5%	35%
2 Adenome u. mehr	4%	60%	6%	6%	24%
Hyperplasie	47%	30%	5%	5%	13%
Adenom + Hyperplasie	/	50%	/	/	50%
Karzinom	/	100%	/	/	/

Knochenrinde:

Gruppe	normal	schmal	breit	spong.	Umbau ↑	unterbrochen
Adenom	29%	10%	21%	18%	25%	/
2 Adenome u. mehr	20%	20%	/	20%	20%	20%
Hyperplasie	41%	8%	8%	10%	8%	25%
Adenom + Hyperplasie	/	/	50%	50%	/	/
Karzinom	/	100%	/	/	/	/

Fasersäume:

Gruppe	schmal ①	breit ②	Markraum aus- füllend ③	①+②	①+②+③	keine
Adenom	42%	16%	8%	18%	16%	/
2 Adenome u. mehr	20%	26%	16%	20%	18%	/
Hyperplasie	70%	8%	3%	19%	/	/
Adenom + Hyperplasie	/	/	/	/	100%	/
Karzinom	/	/	/	100%	/	/

Man kann mit der Tabelle zeigen, daß ausgehend von den Patienten mit Epithelkörperchen - Hyperplasie über Adenom - Patienten zur Gruppe 2 Adenome und mehr, zunehmend breite

oder sogar den Markraum füllende Fasersäume auftreten.

Endostale Fasern:

Gruppen	von Osteoblasten ausgehend ①	unabhängig v. Osteoblasten ②	①+②	keine
Adenom	37%	/	63%	/
2 Adenome u. mehr	20%	/	80%	/
Hyperplasie	50%	/	25%	25%
Adenom + Hyperplasie	/	/	100%	/
Karzinom	/	/	100%	/

Es fällt auf, daß in der Hyperplasie - Gruppe im prozentualen Verhältnis der Anteil der von Osteoblasten ausgehenden Fasern am höchsten ist.

Arteriolen und art. Kapillaren:

3 Patienten aus der Gesamtgruppe: Operativ gesichert hatten ein verstärktes Auftreten von Gefäßen aufzuweisen. Alle 3 Fälle gehörten der Adenom - Gruppe (Adenom n=38) an. Die übrigen Patienten zeigen eine normale Gefäßreaktion.

Veränderungen: Von den 58 Patienten der Gruppe: Operativ gesichert hatten 30 Fälle keine Veränderungen.

Veränderungen	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyperplasie	Adenom + Hyperpl.	Karzinom
normal	60%	20%	25%	100%	100%
Verquellung	16%	20%	8%	/	/
Arteriosklerose	8%	40%	25%	/	/
PAS - Niederschläge	13%	/	25%	/	/
Hyalin	3%	20%	17%	/	/

Sinus - System:

1. Menge:

Gruppe	↓	normal	↑
Adenom	/	63%	37%
2 Adenome u. mehr	/	20%	80%
Hyperplasie	/	50%	50%
Adenom + Hyperplasie	50%	50%	/
Karzinom	/	100%	/

In einem einzigen Fall innerhalb der Gruppe: Operativ gesichert war die Menge der Sinus vermindert. Dieser Fall tauchte dann in der Gruppe Adenom + Hyperplasie wieder auf.

2. Veränderungen:

Gruppe	Adenom	2 Adenome	Hyperplasie	Adenom + Hyperpl.	Karzinom
Ektasie	39%	20%	/	/	/
Ektasie + Wand-sklerose	8%	/	8%	/	/
Wandläsion	37%	40%	58%	50%	100%
normal	16%	40%	34%	50%	/

Endostale Sinus:

Gruppe	Ø	vereinzelt	zahlreich + breit
Adenom	18%	82%	/
2 Adenome u. mehr	/	60%	40%
Hyperplasie	33%	50%	17%
Adenom + Hyperplasie	100%	/	/
Karzinom	/	100%	/

Myelopoese:

1. Menge:

Gruppe	↓ ↓	↓	normal	↑	↑ ↑
Adenom	8%	8%	79%	5%	/
2 Adenome u. mehr	20%	20%	40%	20%	/
Hyperplasie	25%	25%	50%	/	/
Adenom + Hyperplasie	/	/	100%	/	/
Karzinom	/	/	100%	/	/

2. Reife:

Gruppe	↓ ↓	↓	normal	↑	↑ ↑
Adenom	3%	3%	92%	3%	/
2 Adenome u. mehr	20%	20%	60%	/	/
Hyperplasie	8%	8%	84%	/	/
Adenom + Hyperplasie	/	/	100%	/	/
Karzinom	/	/	100%	/	/

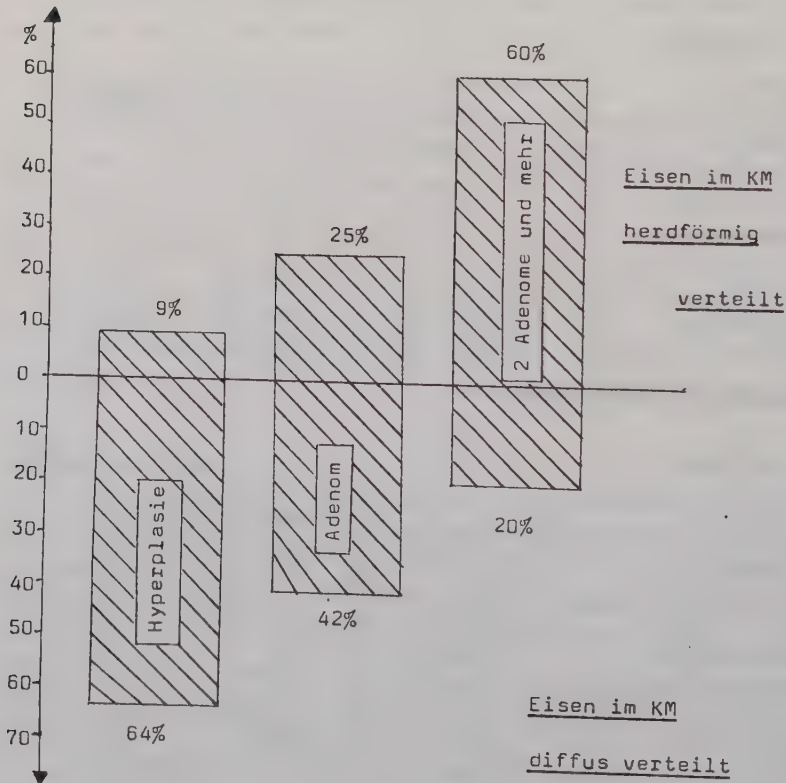
Eisen im Knochenmark:

1. Menge:

Gruppe	↓	normal	↑	↑ ↑
Adenom	21%	13%	54%	12%
2 Adenome u. mehr	20%	20%	20%	40%
Hyperplasie	20%	20%	20%	40%
Adenom + Hyperplasie	50%	/	/	50%
Karzinom	/	100%	/	/

2. Verteilung:

Gruppe	diffus	herdförmig	diffus + herdförmig
Adenom	42%	25%	33%
2 Adenome u. mehr	20%	60%	20%
Hyperplasie	64%	9%	27%
Adenom + Hyperplasie	100%	/	/
Karzinom	100%	/	/



Fettverteilung:

Gruppe	diffus	herdförmig	diffus+herdförmig
Adenom	31%	16%	53%
2 Adenome u. mehr	20%	20%	60%
Hyperplasie	25%	17%	58%
Adenom + Hyperplasie	50%	/	50%
Karzinom	100%	/	/

Wie die Tabelle veranschaulicht ist das Fett relativ gleich in den einzelnen Tumorguppen verteilt. Die Verteilung im Knochenmark ist vorwiegend diffus und herdförmig nebeneinander.

Plasmazellen:

1. Menge:

Gruppe	↓	normal	↑	↑+ Russelkörperch.	↑↑
Adenom	/	45%	43%	5%	7%
2 Adenome u. mehr	/	20%	60%	20%	/
Hyperplasie	/	25%	42%	17%	17%
Adenom + Hyperplasie	/	/	100%	/	/
Karzinom	/	/	100%	/	/

2. Verteilung:

Gruppe	diffus	peri-kapillär	herd-förmig	diffus + peri-kapillär
Adenom	8%	79%	/	13%
2 Adenome u. mehr	/	80%	20%	/
Hyperplasie	17%	67%	/	17%
Adenom + Hyperplasie	/	100%	/	/
Karzinom	/	100%	/	/

Mastzellen:

1. Menge:

Gruppe	↓	normal	↑	↑ ↑
Adenom	/	45%	50%	5%
2 Adenome u. mehr	/	40%	40%	20%
Hyperplasie	/	42%	42%	16%
Hyperplasie + Adenom	/	50%	50%	/
Karzinom	/	100%	/	/

2. Verteilung:

Gruppe	diffus ①	endostbe- zogen ②	gefäßbe- zogen ③	① + ③	① + ② + ③
Adenom	18%	8%	13%	5%	56%
2 Adenome u. mehr	20%	20%	20%	/	40%
Hyperplasie	25%	/	33%	8%	34%
Adenom + Hyperplasie	50%	/	/	/	50%
Karzinom	/	/	/	/	100%

Übersichtstabelle: Strukturwerte in den einzelnen

Tumorgruppen:

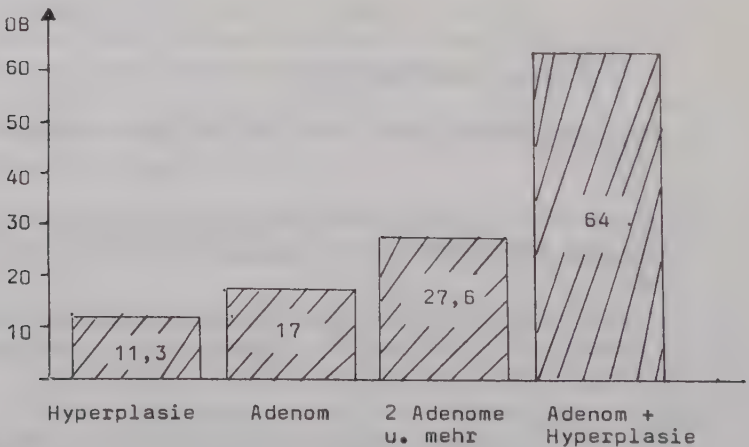
	Adenom	2 Adenome u. mehr	Hyper- plasie	Adenom + Hyperpl.	Karzinom
Oberflächendichte d. Spongiosa $\sqrt{S_v}$	3,6	4,2	3,5	5,5	4
Spez. Trabekel- oberfläche $\sqrt{S_v}$	11,8	15,8	15,8	19,0	10
Mittlere Osteoid- saumbreite $\sqrt{S}$	2,7	2,8	2,2	1,0	3
Osteoblasten- index $\sqrt{OB}$	17,0	27,6	11,3	64,0	8
Grenzfläche Osteoid ohne Osteobl. $\sqrt{IO}$	36,0	26,0	24,5	11,5	14
Grenzfl. Osteoid mit u. ohne Osteobl. $\sqrt{OS}$	48,2	50,0	43,0	75,5	22
Relative Osteo- blastenaktivität $\sqrt{ROBA}$	33,0	45,1	17,2	85,0	34
Oberflächendichte d. Osteoid $\sqrt{S_{vos}}$	1,9	3,9	1,0	4,0	1
Vol% Howship'sche L. u. diss. Osteoklasie	5,0%	10,2	5,0	20,5%	12
Grenzfläche der Howship'sche Lakunen	21,3	29,4	15,1	22,0	59
Osteoklasten- index $\sqrt{OK}$	252,3	530,2	152,0	265,5	622
Inaktive Spongiosa- oberfläche $\sqrt{IS}$	30,9%	13,2%	47,0%	2,5%	20%
Oberflächendichte d. inaktiven Spongiosa $\sqrt{S_{vis}}$	1,0	0,4	1,5	0	1

Zusammenfassende Wertung und Darstellung der verschiedenen Veränderungen in den Tumorgruppen:

1. Eine extreme Minderung des Knochenanteils im Präparat ist eigentlich bei keiner Gruppe festgestellt worden, d.h. die einzelnen Werte pendeln nur gering um den in der Gesamtgruppe: Operativ gesichert (n=58) errechneten Mittelwert von fast 21%.
2. Größere Schwankungen zeigt das Zellmark, wobei Mittelwerte von 14% (Adenom + Hyperplasie - Gruppe) bis 39% (Hyperplasie - Gruppe) errechnet wurden; außerdem ist eine abnehmende Tendenz vorhanden von der Hyperplasie - Gruppe (39%) → Adenom - Gruppe (35%) → 2 Adenome u. mehr (25%) → Adenom + Hyperplasie (14%).
3. Der Anteil des Osteoids nimmt in Abhängigkeit von der Tumorart zu
(Hyperplasie (2%) → Adenom (5%) → 2 Adenome u. mehr (8%))
4. Die Gruppen Adenom bzw. Hyperplasie weichen mit 7 Vol% bzw. 8% Fasern stark von den Gruppen Adenom + Hyperplasie (34%) und 2 Adenome u. mehr (33%) ab.
5. Der prozentuale Anteil der Howship'schen Lakunen nimmt in Abhängigkeit von der Tumorart zu.
(Hyperplasie (5%) → Adenom (5%) → 2 Adenome u. m. (10%) → Adenom + Hyperplasie (22%)).
6. Die osteozytäre Aktivität nimmt, wie bereits in Punkt 2 und 5 gezeigt, in Abhängigkeit vom Epithelkörperchenbefund zu.
(Hyperplasie 27%; Adenom 62,5%; 2 Adenome u. m. 80% und Adenom + Hyperplasie 100%).
7. In gleicher Weise kommt es zu einer Zunahme großer, mehrkerniger Osteoklasten (mit deutl. Nucleolen).
(Hyperplasie 27%; Adenom 54%; 2 Adenome u. m. 60% und Adenom + Hyperplasie 100%).

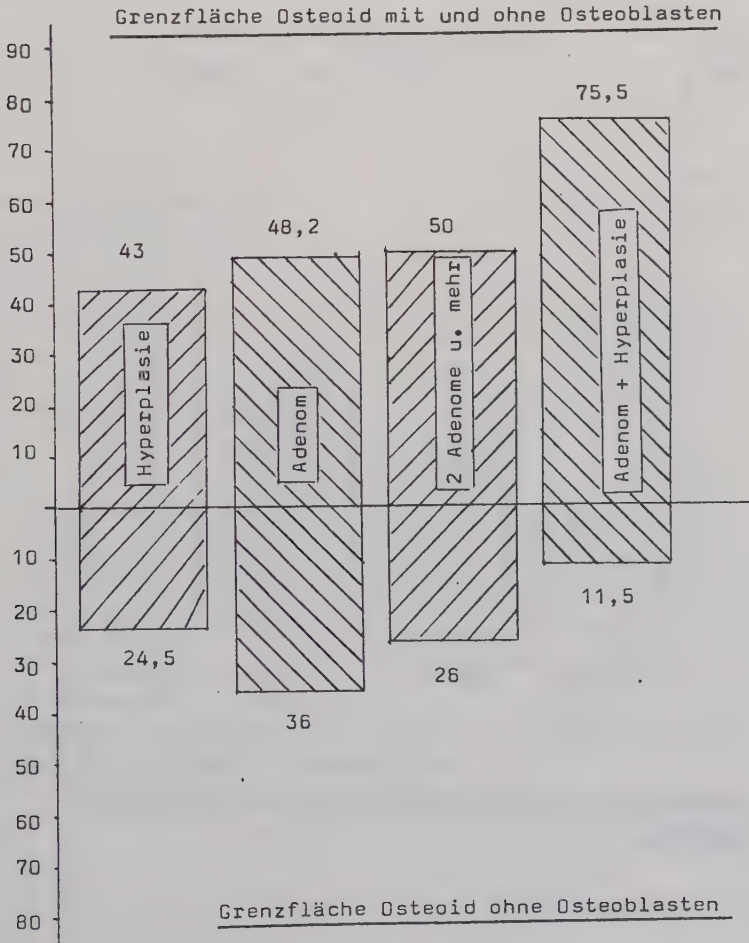
8. Lamellensystem und Knochenrinde zeigten zwar verschiedene pathologische Veränderungen, eindeutigere Zusammenhänge waren nicht erkenntlich.
9. In Abhängigkeit vom Nebenschilddrüsentumor (Hyperplasie → Adenom → 2 Adenome u. mehr) kommt es zur Ausbildung zunehmend breiter oder sogar den Markraum füllenden Fasersäumen.
10. Bei der Untersuchung der endostalen Fasern stellt man fest, daß der Anteil der von Osteoblasten ausgehenden Fasern in der Gruppe Hyperplasie mit 50% am höchsten ist und von der Gruppe Adenom (37%) bzw. 2 Adenome u. mehr (20%) her auf diesen Wert ansteigt.
11. 3 Patienten der Gruppe "Operativ gesichert" hatten eine verstärkte Gefäßreaktion; gemäß ihrer Tumorhistologie gehörten sie der Adenom - Gruppe an. Die Veränderungen an den Gefäßen konnten in keinen Zusammenhang zur Tumorart gebracht werden.
12. In einem einzigen Fall der Gruppe operativ gesichert (Gruppe: Adenom + Hyperplasie) lag eine Verminderung des Sinussystems vor. Wandläsionen der Sinus waren die am häufigsten beobachteten Veränderungen.
13. Die endostalen Sinus traten am häufigsten vereinzelt auf.
14. Die einzelnen Tumorgruppen wiesen hinsichtlich der Eisenmenge im Knochenmark keine nennenswerten Unterschiede auf.
In den Gruppen Hyperplasie → Adenom → 2 Adenome u. m. zunehmend herdförmige (9% → 25% → 60%) und abnehmend diffuse (64% → 42% → 20%) Verteilung des Eisens.
15. Die Verteilung des Fettes im Knochenmark ist überwiegend diffus und herdförmig nebeneinander.
16. Die Plasmazellen sind in den meisten Fällen leicht vermehrt, in keinem Fall aber vermindert und überwiegend perikapillär angeordnet.

17. Die Menge der Mastzellen im Knochenmark von Epithelkörperchertumor - Patienten ist normal oder leicht vergrößert, wobei sie im wesentlichen gleichzeitig diffus, endost - und gefäßbezogen auftreten.
18. Die Strukturwerte in den einzelnen Tumorgruppen:
- a). Die Oberflächendichte der Spongiosa nimmt von der Gruppe Hyperplasie zur Gruppe Adenom, 2 Adenome u. mehr und Adenom + Hyperplasie zu; d.h. in dieser Reihenfolge vergrößert sich die Grenzfläche der Spongiosa mit dem Markraum pro Volumeneinheit Gesamtknochengewebe.
- b). Nicht eindeutig dagegen verhält sich der Reziprokwert, die spezifische Trabekeloberfläche S/v innerhalb dieser Gruppen.
- c). Deutlicher als die mittlere Osteoidsaumbreite steigt der Osteoblastenindex, als Maß für die Ausdehnung der Grenzfläche zwischen Osteoblasten und Osteoidoberfläche (sog. aktives Osteoid) innerhalb der Gruppen Hyperplasie, Adenom, 2 Adenome u. mehr und Adenom + Hyperplasie an.

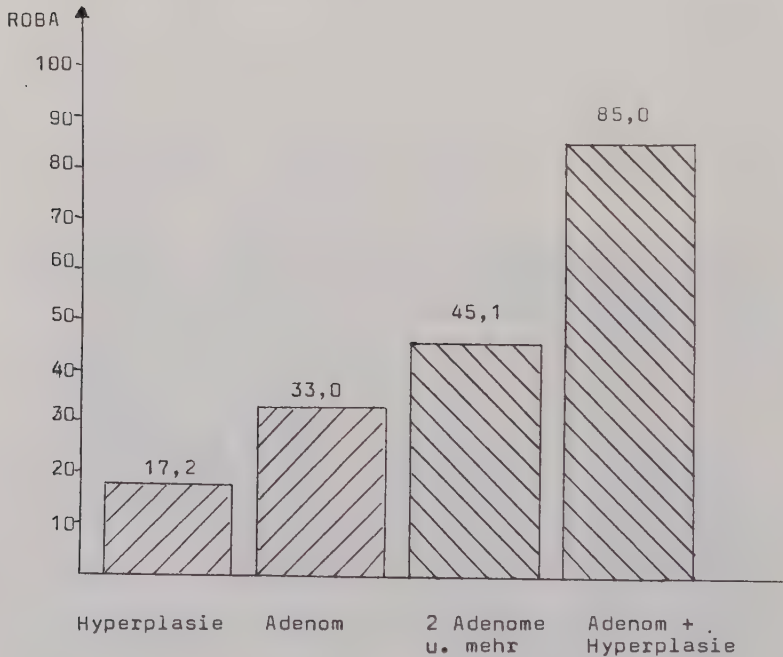


Der Osteoblastenindex in Abhängigkeit von der Tumorart.

- d). Die Gesamtosteoidoberfläche, d.h. die Gesamtgrenzfläche von Osteoid mit und ohne Osteoblasten vergrößert sich in Abhängigkeit von der Tumorart und in der bereits vorher erwähnten Reihenfolge. Nicht so eindeutig verhält sich die Grenzfläche Osteoid ohne Osteoblasten, das sog. inaktive Osteoid.



Anzufügen wären hier noch die Werte der ROBA, der Relativen Osteoblastenaktivität. Sie gibt Auskunft über den prozentualen Anteil der Grenzfläche Osteoid mit Osteoblasten in Relation zur Gesamtosteoidoberfläche. Auch bei der ROBA ist ein Anstieg von der Gruppe Hyperplasie, über Adenom -, 2 Adenome u. mehr - Gruppe zur Gruppe Adenom + Hyperplasie zu verzeichnen.



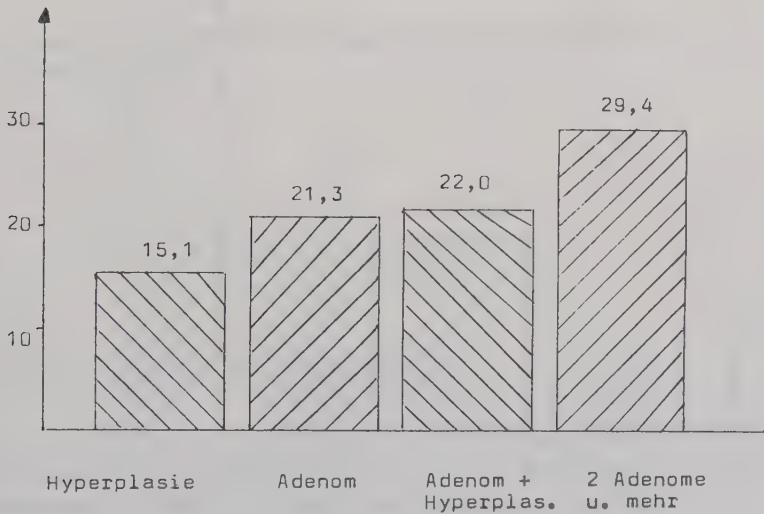
Verhalten der ROBA in Abhängigkeit von der jeweiligen Tumorart.

Abschließend sei noch festgehalten, daß auch die Oberflächendichte des Osteoids (S_{vos}) bei den oben erwähnten

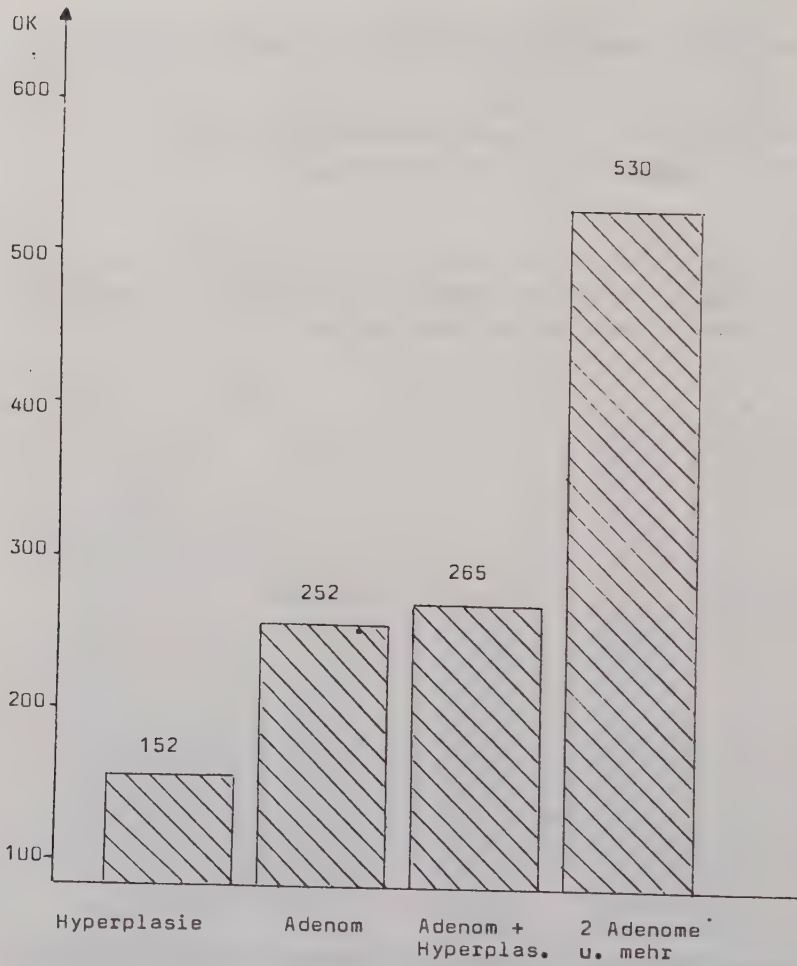
Tumorgruppen in gleicher Weise ansteigt.

Dieser Wert steht für die Gesamtoberfläche in mm^2 pro Volumeneinheit Gesamtknochengewebe in mm^3 .

e). Bei der Auswertung von Osteoklastenindex und der Grenzfläche der Howship'schen Lakunen zeigt die Gruppe: 2 Adenome u. mehr die höchsten Werte.



Grenzfläche der Howship'schen Lakunen in Abhängigkeit von der Art des Nebenschilddrüsentumors.



Osteoklastenindex in Abhängigkeit von der Tumorart.

f). Erwartungsgemäß kommt es bei steigendem Umsatz zu einem Rückgang der Inaktiven Spongiosa (IS).

Ihr Wert repräsentiert den Anteil der inaktiven, sog. neutralen Spongiosaoberfläche an der Gesamtspongiosa in Prozent.

Hyperplasie Adenom 2 Adenome u. mehr Adenom + Hyperplasie

47,0	30,9	13,2	2,5%
------	------	------	------

Inaktive Spongiosaoberfläche IS in Abhängigkeit von der Art des Tumors.

3.2.3. Klinischer Symptomenkreis:

In diesem Abschnitt soll versucht werden eine Darstellung und Beschreibung der charakteristischen histologischen Veränderungen in den einzelnen Untergruppen zu geben.

Die deutlichsten Veränderungen werden dann am Ende des Kapitels zusammengefaßt.

Die Darstellung der histologischen Parameter in den Untergruppen:

Klinischer Symptomenkreis:

1. Morphometrie: Volumenprozent:

Gruppe	Knochen	Zellmark	Fett	Osteoid	Faserin	Sinus	Oedem + Erysevas	Houship + diss.Osteokl.	Geflecht-knochen
Ulcus	23	33	24	3	9	3	2	7	5
Pankreatitis	20	31	19	7	9	4	3	5	7
N - stein ⊕	26	35	21	3	5	4	4	5	4
+ OK < 25	27	32	24	3	1	7	5	3	3
+ OK > 25	25	36	20	3	6	4	3	5	4
N - stein ⊖	23	33	22	5	8	4	3	6	3
+ OK < 25	25	44	22	4	2	2	1	3	2
+ OK > 25	23	32	22	5	9	4	3	7	4
Nephro-calcinose	20	37	28	3	1	4	3	3	4
Nieren-funktion ↓	26	37	27	2	4	2	2	6	3
Nieren-insuffizienz	21	31	23	5	7	4	3	5	7
Laborchem. ⊕	22	34	23	3	6	4	4	5	4
Laborchem. ⊖	24	34	19	4	8	3	4	5	3

Osteozytäre Reaktion:

Gruppe	↓	normal	↑	↑ ↑
Ulcus	/	25%	55%	20%
Pankreatitis	/	20%	50%	30%
Nierenstein ⊕	/	45%	37%	18%
" + OK < 25	/	40%	40%	20%
" + OK > 25	/	46%	36%	18%
Nierenstein ⊖	/	27%	42%	31%
" + OK < 25	/	60%	20%	20%
" + OK > 25	/	23%	46%	31%
Nephrocalcinose	/	67%	33%	/
Nierenfunktion	/	50%	25%	25%
Niereninsuff.	/	27%	27%	46%
Laborchemisch ⊕	/	33%	37%	30%
Laborchemisch ⊖	/	29%	50%	21%

Osteoklasten:

Gruppe	1-2 kernig	1-5 kernig	1->10 kernig	1->10 kernig + dtl. Nucl.
Ulcus	20%	25%	20%	35%
Pankreatitis	10%	40%	20%	30%
Nierenstein ⊕	33%	41%	6%	20%
" + OK < 25	50%	50%	/	/
" + OK > 25	28%	38%	8%	26%
Nierenstein ⊖	9%	40%	13%	38%
" + OK < 25	17%	66%	/	17%
" + OK > 25	8%	36%	15%	41%
Nephrocalcinose	33%	33%	33%	/
Nierenfunktion	50%	25%	/	25%
Niereninsuff.	9%	18%	46%	27%
Laborchemisch ⊕	17%	46%	12%	25%
Laborchemisch ⊖	25%	28%	11%	36%

Lamellensystem:

Gruppe	unauf- fällig	un- ruhig	Kitt- linien	massiv Kittlinien	Mineralisation gestört
Ulcus	35%	45%	5%	/	15%
Pankreatitis	40%	40%	/	10%	10%
Nierenstein (+)	51%	41%	/	/	8%
+ OK < 25	100%	/	/	/	/
+ OK > 25	39%	51%	/	/	10%
Nierenstein (-)	22%	47%	7%	/	24%
+ OK < 25	17%	68%	/	/	17%
+ OK > 25	23%	44%	8%	/	26%
Nephrocalcinose	33%	67%	/	/	/
Nierenfunktion ↓	50%	50%	/	/	/
Niereninsuff.	18%	55%	/	9%	18%
Laborchemisch (+)	35%	47%	2%	3%	13%
Laborchemisch (-)	30%	39%	6%	/	25%

Knochenrinde: (%)

Gruppe	normal	schmal	breit	spongio- siert	Umbau ↑	unter- brochen
Ulcus	40	10	15	25	5	5
Pankreatitis	30	30	30	10	/	/
Nierenstein (+)	57	4	15	16	4	4
+ OK < 25	60	10	10	10	10	/
+ OK > 25	56	3	15	18	5	3
Nierenstein (-)	36	9	18	13	20	5
+ OK < 25	34	17	17	17	/	17
+ OK > 25	36	8	18	13	23	2
Nephrocalcinose	33	/	33	/	/	33
Nierenfunktion ↓	50	/	25	25	/	/
Niereninsuff.	36	9	18	9	18	10
Laborchemisch (+)	39	10	18	22	7	4
Laborchemisch (-)	42	17	10	/	24	7

Fasersäume: (%)

Gruppe	schmal ①	breit ②	Markraum ③ ausfüllend	①+②	①+②+③	keine
Ulcus	41	6	6	31	16	/
Pankreatitis	50	10	/	10	20	10
Nierenstein ⊕	80	2	6	6	6	/
+ OK < 25	100	/	/	/	/	/
+ OK > 25	74	3	8	8	8	/
Nierenstein ⊖	51	13	5	18	13	/
+ OK < 25	85	/	/	17	/	/
+ OK > 25	46	15	5	18	15	/
Nephrocalcinose	/	/	/	100	/	/
Nierenfunktion↓	75	/	/	/	25	/
Niereninsuff.	27	9	/	55	9	/
Laborchemisch ⊕	36	6	6	21	14	17
Laborchemisch ⊖	21	/	7	18	14	40

Endostale Fasern: (%)

Gruppe	von Osteoblasten ausgehend ①	unabhängig ② v. Osteoblast.	①+②	keine
Ulcus	15	/	80	5
Pankreatitis	10	/	80	10
Nierenstein ⊕	12	2	43	43
+ OK < 25	10	10	20	60
+ OK > 25	13	/	49	38
Nierenstein ⊖	31	2	58	9
+ OK < 25	33	/	67	/
+ OK > 25	31	3	57	10
Nephrocalcinose	/	/	67	33
Nierenfunktion↓	50	/	50	/
Niereninsuff.	9	9	73	9
Laborchemisch ⊕	22	3	58	17
Laborchemisch ⊖	14	4	46	36

Arteriolen und arterielle Kapillaren:

1. Menge:

Gruppe	↓	normal	↑
Ulcus	/	100	/
Pankreatitis	/	100	/
Nierenstein ⊕	/	96	4
+ OK < 25	/	100	/
+ OK > 25	/	95	5
Nierenstein ⊖	2	96	2
+ OK < 25	/	100	/
+ OK > 25	3	94	3
Nephrocalcinose	/	100	/
Nierenfunktion ↓	/	100	/
Niereninsuff.	/	100	/
Laborchemisch ⊕	/	96	4
Laborchemisch ⊖	/	100	/

[%]

2. Veränderungen: (%)

Gruppe	normal	Ver- quellung	Arterio- sklerose	PAS ⊕ Nieder- schläge	Hyalin
Ulcus	55	15	10	10	10
Pankreatitis	50	10	20	10	10
Nierenstein ⊕	63	8	15	8	/
+ OK < 25	40	/	40	20	/
+ OK > 25	69	10	14	8	/
Nierenstein ⊖	42	11	16	15	15
+ OK < 25	51	/	17	17	17
+ OK > 25	41	13	15	15	15
Nephrocalcinose	33	33	/	/	33
Nierenfunktion ↓	75	25	/	/	/
Niereninsuff.	46	18	18	/	18
Laborchemisch ⊕	55	20	22	9	10
Laborchemisch ⊖	53	11	22	8	7

Sinussystem: (%)

1. Menge:

Gruppe	↓	normal	↑
Ulcus	/	70	30
Pankreatitis	/	70	30
Nierenstein ⊕	2	55	43
+ OK < 25	/	50	50
+ OK > 25	3	56	41
Nierenstein ⊖	2	78	20
+ OK < 25	/	82	18
+ OK > 25	3	74	23
Nephrocalcinose	33	33	33
Nierenfunktion ↓	/	100	/
Niereninsuff.	/	73	27
Laborchemisch ⊕	2	60	38
Laborchemisch ⊖	7	71	22

2. Veränderung: (%)

Gruppe	normal	Ektasie	Ektasie+ Wandsklerose	Wand- läsion	endostale Sinus ↑
Ulcus	30	20	15	35	/
Pankreatitis	20	20	/	60	/
Nierenstein ⊕	33	25	10	33	/
+ OK < 25	40	40	/	20	/
+ OK > 25	31	21	13	36	/
Nierenstein ⊖	24	20	6	33	16
+ OK < 25	17	34	/	/	51
+ OK > 25	23	21	13	36	13
Nephrocalcinose	33	/	33	33	/
Nierenfunktion ↓	75	/	/	25	/
Niereninsuff.	46	18	/	36	/
Laborchemisch ⊕	30	25	7	32	6
Laborchemisch ⊖	29	11	14	36	7

Endostale Sinus:

Gruppe	Ø	vereinzelt	zahlreich + breit
Ulcus	50	45	5
Pankreatitis	20	50	30
Nierenstein ⊕	18	66	16
+ OK < 25	/	70	30
+ OK > 25	23	64	13
Nierenstein ⊖	27	64	9
+ OK < 25	17	66	17
+ OK > 25	31	62	8
Nephrocalcinose	33	33	33
Nierenfunktion ↓	/	100	/
Niereninsuff.	55	36	9
Laborchemisch ⊕	14	66	20
Laborchemisch ⊖	43	43	14

[%]

Myelopoese:

1. Menge: (%)

Gruppe	↓↓	↓	normal	↑	↑↑
Ulcus	/	5	85	10	/
Pankreatitis	/	10	80	10	/
Nierenstein ⊕	10	4	80	6	/
+ OK < 25	/	/	100	/	/
+ OK > 25	12	5	76	7	/
Nierenstein ⊖	2	4	77	15	/
+ OK < 25	/	/	100	/	/
+ OK > 25	3	5	75	18	/
Nephrocalcinose	/	33	67	/	/
Nierenfunktion ↓	/	25	75	/	/
Niereninsuff.	10	10	80	/	/
Laborchemisch ⊕	3	17	69	11	/
Laborchemisch ⊖	7	11	60	21	/

2. Reife: (%)

Gruppe	↓ ↓	↓	normal	↑	↑ ↑
Ulcus	/	/	95	5	/
Pankreatitis	/	5	90	5	/
Nierenstein ⊕	4	2	92	2	/
+ OK < 25	/	/	100	/	/
+ OK > 25	5	3	90	2	/
Nierenstein ⊖	/	11	85	4	/
+ OK < 25	/	/	100	/	/
+ OK > 25	/	13	85	3	/
Nephrocalcinose	/	/	100	/	/
Nierenfunktion ↓	/	25	75	/	/
Niereninsuff.	/	20	70	10	/
Laborchemisch ⊕	/	15	81	4	/
Laborchemisch ⊖	7	25	68	/	/

Eisen im Knochenmark:

1. Menge: (%)

Gruppe	↓	normal	↑	↑ ↑
Ulcus	30	10	45	15
Pankreatitis	20	/	80	/
Nierenstein ⊕	41	31	20	8
+ OK < 25	60	20	10	10
+ OK > 25	36	33	23	8
Nierenstein ⊖	16	20	44	20
+ OK < 25	33	33	33	/
+ OK > 25	13	18	46	23
Nephrocalcinose	33	33	33	/
Nierenfunktion ↓	/	50	50	/
Niereninsuff.	36	27	27	9
Laborchemisch ⊕	20	23	39	18
Laborchemisch ⊖	45	21	31	4

2. Verteilung: (%)

Gruppe	diffus ①	herdförmig ②	① + ②
Ulcus	70	10	20
Pankreatitis	78	11	11
Nierenstein ⊕	78	11	11
+ OK < 25	100	/	/
+ OK > 25	72	15	13
Nierenstein ⊖	58	20	22
+ OK < 25	50	17	33
+ OK > 25	54	21	25
Nephrocalcinose	67	/	33
Nierenfunktion ↓	75	/	25
Niereninsuff.	91	9	/
Laborchemisch ⊕	70	16	14
Laborchemisch ⊖	69	14	17

Fettverteilung im Knochenmark: (%)

Gruppe	diffus ①	herdförmig ②	endostal ③	① + ②	① + ③
Ulcus	35	10	/	50	5
Pankreatitis	40	10	/	50	/
Nierenstein ⊕	23	12	/	53	12
+ OK < 25	20	10	/	50	20
+ OK > 25	23	13	/	54	10
Nierenstein ⊖	40	13	/	43	4
+ OK < 25	20	20	/	60	/
+ OK > 25	41	13	/	41	5
Nephrocalcinose	33	33	/	33	/
Nierenfunktion ↓	25	/	/	25	50
Niereninsuff.	20	20	/	/	60
Laborchemisch ⊕	27	14	/	52	7
Laborchemisch ⊖	48	7	/	35	10

Plasmazellen im Knochenmark:

1. Menge (%)

Gruppe	normal	↑	↑+ Russel-Körperchen	↑↑
Ulcus	20	45	20	15
Pankreatitis	40	20	10	30
Nierenstein (+)	31	49	10	10
+ OK < 25	30	60	/	10
+ OK > 25	31	46	13	10
Nierenstein (-)	27	47	11	16
+ OK < 25	68	/	17	17
+ OK > 25	26	51	10	13
Nephrocalcinose	33	33	33	/
Nierenfunktion ↓	25	50	25	/
Niereninsuff.	36	64	/	/
Laborchemisch (+)	31	46	14	9
Laborchemisch (-)	32	57	4	7

2. Verteilung (%)

Gruppe	diffus ①	perikapillär ②	herdförmig ③	① + ②
Ulcus	10	70	/	20
Pankreatitis	10	80	/	10
Nierenstein (+)	10	76	2	12
+ OK < 25	10	90	/	/
+ OK > 25	10	72	3	15
Nierenstein (-)	13	69	2	16
+ OK < 25	33	/	33	33
+ OK > 25	13	72	/	15
Nephrocalcinose	/	67	/	33
Nierenfunktion ↓	25	50	/	25
Niereninsuff.	/	91	/	9
Laborchemisch (+)	10	74	1	15
Laborchemisch (-)	11	68	3	18

Mastzellen im Knochenmark:

1. Menge: (%)

Gruppe	normal	↑	↑↑
Ulcus	50	50	/
Pankreatitis	90	10	/
Nierenstein ⊕	67	31	2
+ OK < 25	70	30	/
+ OK > 25	67	31	3
Nierenstein ⊖	33	60	7
+ OK < 25	33	66	/
+ OK > 25	36	56	8
Nephrocalcinose	33	67	/
Nierenfunktion ↓	50	50	/
Niereninsuff.	55	45	/
Laborchemisch ⊕	53	42	5
Laborchemisch ⊖	41	55	4

2. Verteilung: (%)

Gruppe	diffus ①	endostal ②	gefäßbez. ③	①+②	①+③	①+②+③
Ulcus	20	10	20	5	5	40
Pankreatitis	10	/	10	/	/	80
Nierenstein ⊕	14	4	21	/	4	57
+ OK < 25	20	/	30	/	10	40
+ OK > 25	13	5	18	/	3	63
Nierenstein ⊖	20	11	20	2	13	33
+ OK < 25	42	/	42	/	17	/
+ OK > 25	18	13	18	3	13	36
Nephrocalcinose	/	33	/	33	/	33
Nierenfunktion ↓	/	25	50	/	/	25
Niereninsuff.	9	9	18	/	/	64
Laborchemisch ⊕	15	11	19	/	6	49
Laborchemisch ⊖	21	/	31	4	7	38

Tabelle: Strukturwerte bei den Gruppen: Klinischer Symptomenkreis

Gruppe	Sv	S/v	5	08	10	05	RO8A	Svos	Vol%Howship.	Grenzfl.Howship.	OK	IS	Svis
Ulcus	4	15	2	19	27	46	44	2	7	20	260	34	2
pankreatitis	5	14	3	21	28	44	38	3	5	11	116	39	2
Nierenstein ⊕	4	14	2	12	28	39	29	2	5	11	122	49	2
+ OK < 25	5	15	4	7	26	33	23	2	3	3	12	65	3
+ OK > 25	4	14	2	13	28	41	30	2	5	13	150	45	2
Nierenstein ⊖	4	13	3	17	26	43	35	2	6	18	235	40	2
+ OK < 25	4	12	6	11	21	39	34	2	3	3	16	47	4
+ OK > 25	4	13	3	18	27	45	36	2	7	20	269	36	1
Nephrocalcinose	4	14	5	12	16	28	33	1	3	11	116	62	2
Nierenfunktion ↓	5	15	1	14	21	35	26	2	6	12	154	55	3
Niereninsuff.	5	14	2	18	36	53	32	2	5	10	115	36	2
Laborchemisch ⊕	5	13	3	16	29	43	32	2	5	16	166	41	2
Laborchemisch ⊖	4	15	3	15	26	37	32	2	5	13	156	45	3

1. Vergleich Ulcus - Gruppe und Pankreatitis - Gruppe:

- Bei der Pankreatitis - Gruppe wurde weniger Knochenvolumen, Zellmark, Fett und Howship'sche Lakunen mit dissoziierender Osteoklasie gemessen; höhere Werte gab es für Osteoid und Geflechtknochen.
- Die osteozytäre Reaktion war in beiden Gruppen als gleich zu bewerten; auch hinsichtlich Größe und Art der Osteoklasten gab es keine Unterschiede.
- Die Knochenrinde der Ulcus - Gruppe zeigte sich stärker spongiosiert und von Umbauvorgängen betroffen; auch fanden sich in dieser Gruppe breitere oder markraumausfüllende Fasersäume häufiger.
- Die Menge der Arteriolen und arteriellen Kapillaren war in beiden Gruppen normal. Die festgestellten Veränderungen verteilten sich in beiden Gruppen gleich. Die obige Feststellung trifft auch für das Sinussystem zu.
- Dagegen waren die endostalen Sinus in der Pankreatitis - Gruppe häufiger als zahlreich und breit zu beschreiben.
- Im Knochenmark der Patienten mit Ulcus traten Mastzellen etwas stärker auf als in der Pankreatitis - Gruppe.

Insbesondere die für Knochenabbau stehenden Strukturwerte wie Volumenprozent Howship'sche Lakunen und dissoziierende Osteoklasie, Osteoklastenindex und die Grenzfläche der Howship'schen Lakunen sind bei der Ulcusgruppe deutlich gegenüber der Pankreatitis - Gruppe erhöht.

2. Vergleich der Gruppen Nierensteinträger und Nierensteinfreie:

- Bei den nierensteinfreien Patienten ist gegenüber den Nierensteinträgern vermindert:
 - Knochenvolumen (23%/ 26%)
 - Zellmark (33%/ 35%)
 - Ödem + Erythrozytenextravasate (3%/ 4%)
 - Geflechtknochen (3%/ 4%)

vermehrt sind:

- Fett	(22% / 21%)
- Osteoid	(5% / 3%)
- Fasern	(8% / 5%)
- Howship'sche L. und dissoziierende Osteoklasie	(6% / 5%)

Mit Ausnahme des Geflechtknochen zeigt sich, daß bei den nierensteinfreien Patienten die Um - bzw. Abbauvorgänge am Knochen etwas stärker sind. Innerhalb der nach dem Osteoklastenindex geordneten Untergruppen sind, wie aus der Tabelle zu Beginn des Kapitels ersichtlich, ähnliche Veränderungen zu beobachten.

- Osteozytäre Reaktion.

73% der nierensteinfreien Patienten zeigten eine erhöhte oder stark erhöhte osteozytäre Reaktion; bei 55% der Nierensteinträger ist der gleiche Befund zu erheben.

Innerhalb der nach dem Osteoklastenindex erstellten Untergruppen nimmt die osteozytäre Aktivität mit steigendem Osteoklastenindex nur bei Nierensteinfreien zu.

- Mehrkernige Osteoklasten mit deutlichen Nukleolen sind bei den nierensteinfreien Patienten häufiger vertreten als bei Nierensteinträgern.

- Die Mineralisation des Lamellensystems ist bei Nierensteinfreien häufiger gestört als bei Nierensteinträgern.

- Die Fasersäume stellen sich bei nierensteinfreien Patienten öfter breit und sogar markraumfüllend dar als bei Nierensteinträgern.

- Der Anteil der von den Osteoblasten ausgehenden endostalen Fasern ist bei Nierensteinträgern niedriger als bei nierensteinfreien Patienten.

- Hinsichtlich der Menge von Arteriolen und arteriellen Kapillaren zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Allerdings sind pathologische Befunde an Gefäßen bei Nierensteinfreien häufiger gefunden worden als bei Nierenstein-

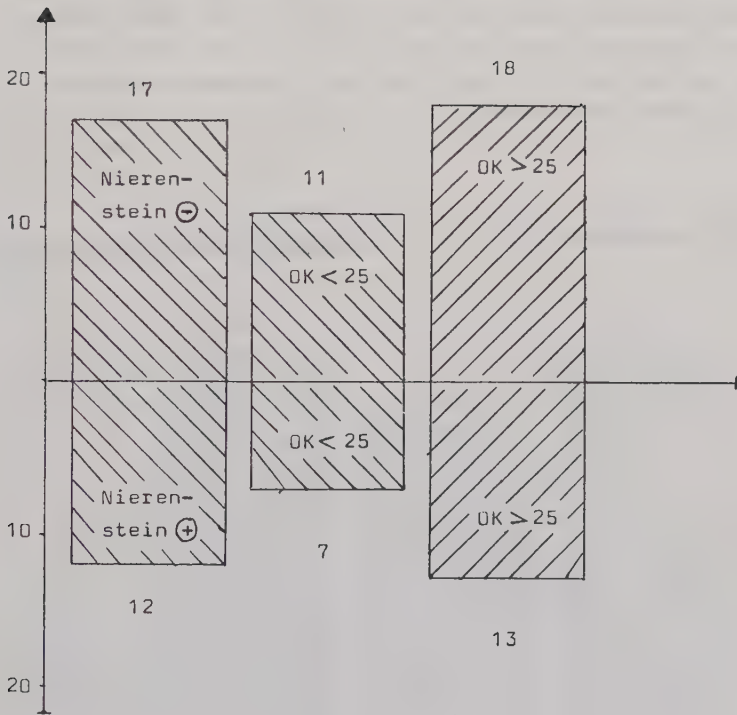
trägern; zu nennen sind hier Verquellung, Arteriosklerose, PAS - positive Niederschläge und Hyalinablagerungen.

- Das Sinussystem der Nierensteinträger überwiegt mengenmäßig dem der Nierensteinfreien; bei Nierensteinträgern konnte mit zunehmendem Osteoklastenindex eine Abnahme, bei Nierensteinfreien eine Zunahme der Sinusmenge festgestellt werden.
Ferner fielen bei Nierensteinträgern öfter zahlreiche und breite endostale Sinus auf, deren Häufigkeit in den nach dem Osteoklastenindex gebildeten Untergruppen bei steigendem OK abfällt.
- Weder in der Menge noch in der Reife läßt die Myelopoese wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen.
- Mehr als doppelt so häufig als bei Nierensteinträgern fand sich bei den nierensteinfreien Patienten eine erhöhte oder stark vermehrte Eisenmenge im Knochenmark, die in den Untergruppen mit steigendem OK zunahm. Insbesondere bei Nierensteinträgern überwog eine diffuse Verteilung.
- Nierensteinfreie Patienten zeigten im Knochenmark einen höheren Mastzellanteil als Nierensteinträger; stark erhöhte Werte allerdings fanden sich nur in den Untergruppen mit einem erhöhten Osteoklastenindex.

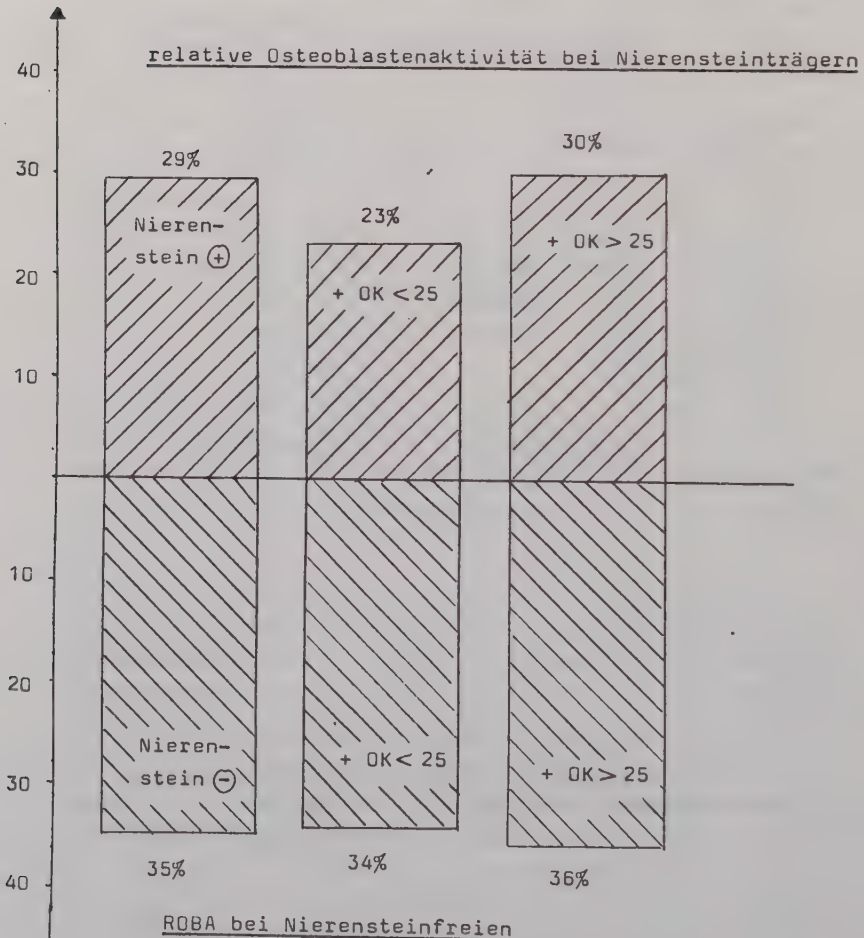
Strukturwerte:

- Sowohl die Oberflächendichte Sv als auch die spezifische Trabekeloberfläche S/v zeigen in beiden Gruppen annähernd gleiche Werte.
- Die mittlere Osteoidsäumbreite ist bei Nierensteinfreien mit 3μ höher als bei Nierensteinträgern (2μ).
Dabei fällt auf, daß sie innerhalb der Untergruppen mit steigendem Osteoklastenindex abfällt.

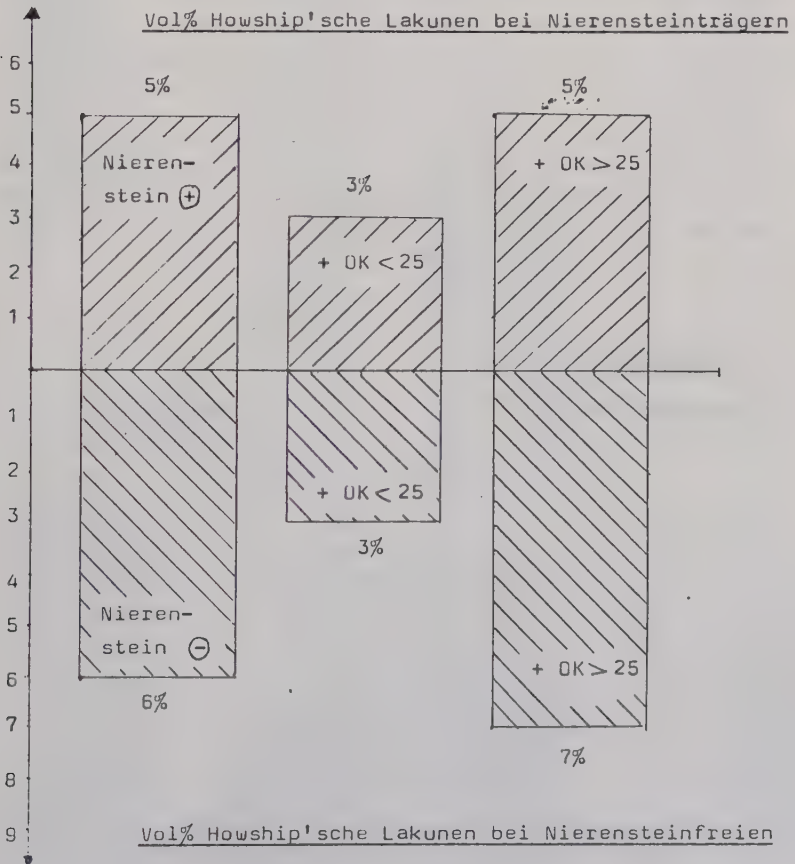
- Osteoblastenindex:



- Der Anteil von inaktivem Osteoid ist in der Gruppe Nierensteinträger höher als bei Nierensteinfreien; allerdings verhält sich die Gesamtosteoidoberfläche genau umgekehrt, d.h. die nierensteinfreien Patienten weisen einen höheren Anteil aktiven Osteoids auf.
In gleicher Weise verhält sich auch die relative Osteoblastenaktivität (ROBA).



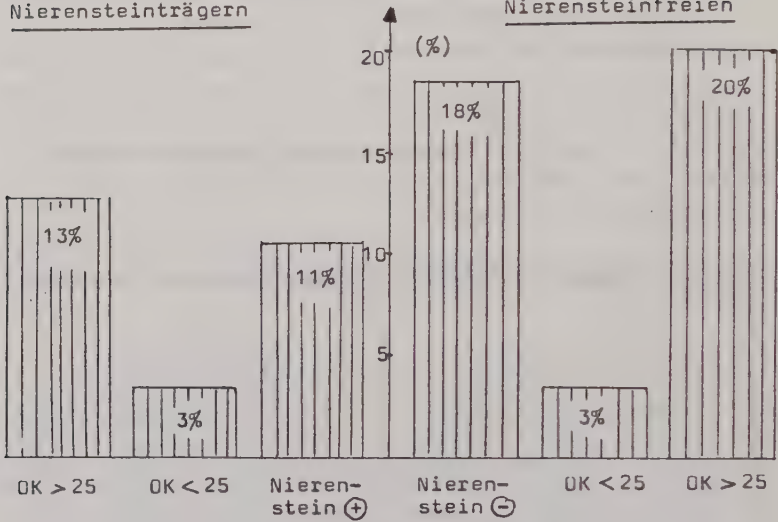
- Svcs: In eigentlich allen Gruppen des klinischen Symptomenkreises ist die Oberflächendichte des Osteoids gleich groß ($2\text{mm}^2/\text{mm}^3$).
Lediglich das Verhältnis aktives zu inaktivem Osteoid variiert.
- Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen der Osteoklastenindex, die Grenzfläche und die Volumenprozent der Howship'schen Lakunen.



Grenzfläche Howship'sche Lakunen bei:

Nierensteinträgern

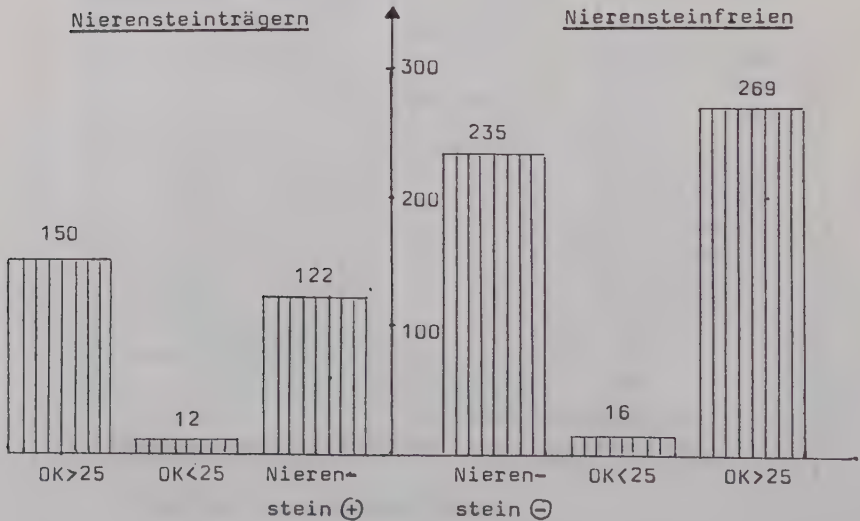
Nierensteinfreien



Osteoklastenindex bei:

Nierensteinträgern

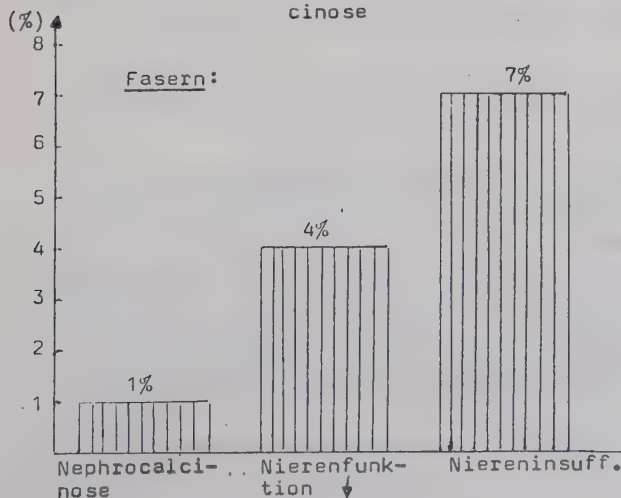
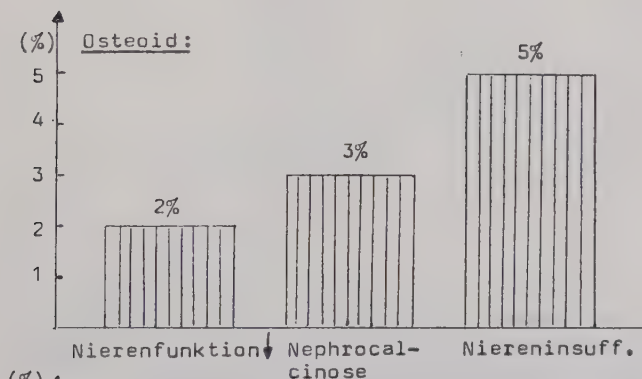
Nierensteinfreien

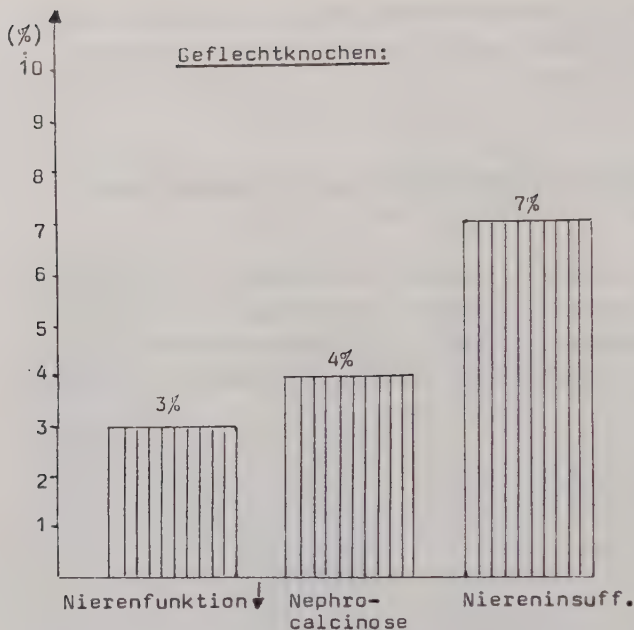


- Erwartungsgemäß ist bei Nierensteinträgern die inaktive Spongiosaoberfläche größer als bei nierensteinfreien Patienten.

Nephrocalcinose, Nierenfunktionseinschränkung, Niereninsuffizienz:

- Beim Vergleich der Parameter wie Knochen -, Zellmark -, Osteoid -, Fasern -, Howship'sche Lakunen - und Geflecht-knochenvolumenprozent zeigt sich insbesondere bei der Gruppe Niereninsuffizienz deutliche Veränderungen im Sinne eines p HPT.

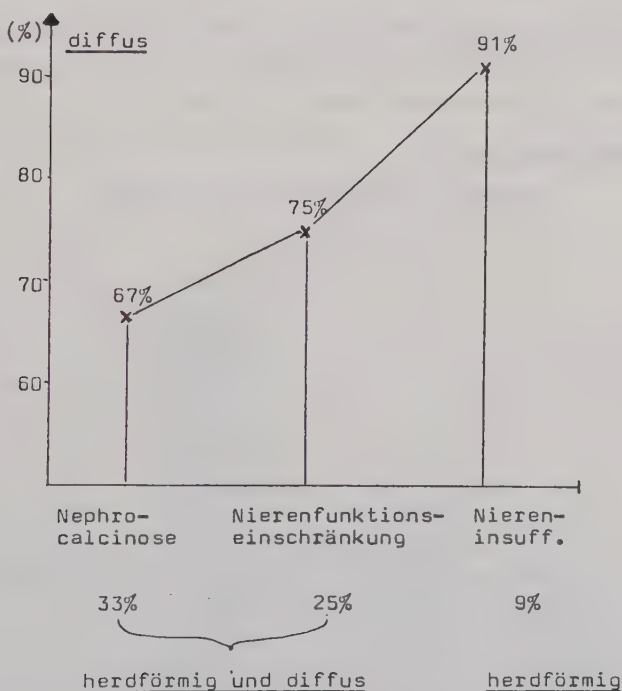




- Ausgehend von der Gruppe Nephrocalcinose, über die Gruppe Nierenfunktionseinschränkung zur Niereninsuffizienz-Gruppe kommt es zu einer verstärkten osteozytären Reaktion.
 - Osteoklasten mit zahlreichen Kernen und auch deutlichen Nucleolen finden sich in der Gruppe Niereninsuffizienz am häufigsten.
 - Niereninsuffiziente Patienten zeigen auch, innerhalb der oben erwähnten Gruppen im Bereich der Knochenrinde die höchste Umbaurate.
 - Hinsichtlich der Fasersäume lassen sich keine eindeutigen Tendenzen erkennen.
- Endostale Fasersäume sind in allen 3 Gruppen sowohl von Osteoblasten ausgehend als auch von Osteoblasten unabhängig.

- Die Menge der Arterien und Arteriolen ist in allen Fällen normal.
- Bei der Auswertung des Sinussystems lassen sich keine wesentlichen Unterschiede erkennen.
- Menge und Reife der Myelopoese sind, wie auch im Gesamtkollektiv zu erkennen, leicht vermindert.

- Eisenverteilung im Knochenmark:



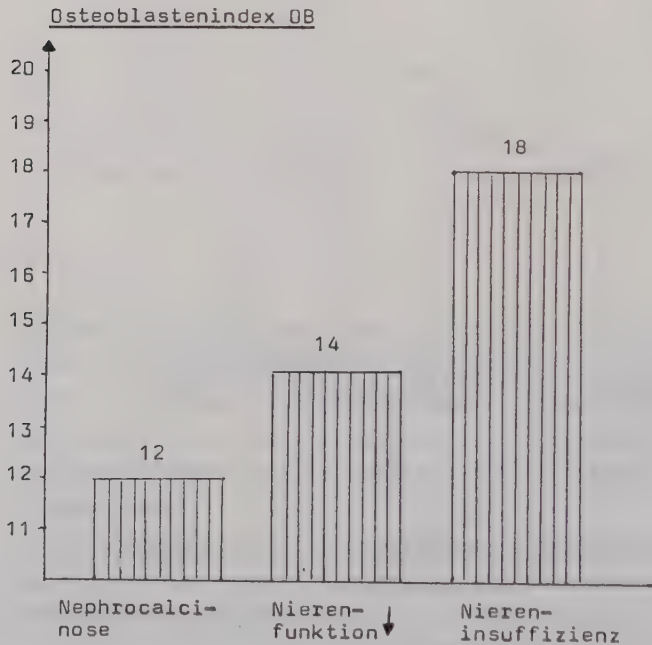
- In allen 3 Gruppen findet sich eine leichte Erhöhung der Plasmazellen im Knochenmark. Plasmazellen mit Russelkörperchen sind mit 33% bzw. 25% in den Gruppen Nephrocalcinose bzw. Nierenfunktionseinschränkung deutlich gegenüber niereninsuffizienten Patienten erhöht.
- In allen Gruppen überwiegt eine perikapilläre oder peri-

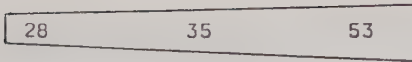
kapilläre und diffuse Anordnung.

- Die Mastzellen sind in den 3 Gruppen leicht erhöht, wobei sich in der Gruppe Nephrocalcinose die höchsten Werte finden.

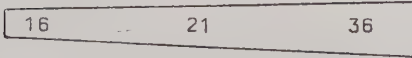
Strukturwerte:

- Die Oberflächendichte der Spongiosa (Sv) und die spezifische Trabekeloberfläche (S/V) weisen in allen 3 Gruppen fast gleiche Werte auf.
- Die mittlere Osteoidsaumbreite $\bar{S}$ zeigt in der Gruppe Nierenfunktionseinschränkung ihr Minimum.

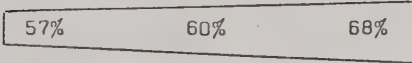




OS (Gesamtosteoid-
oberfläche)

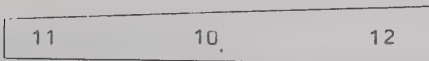
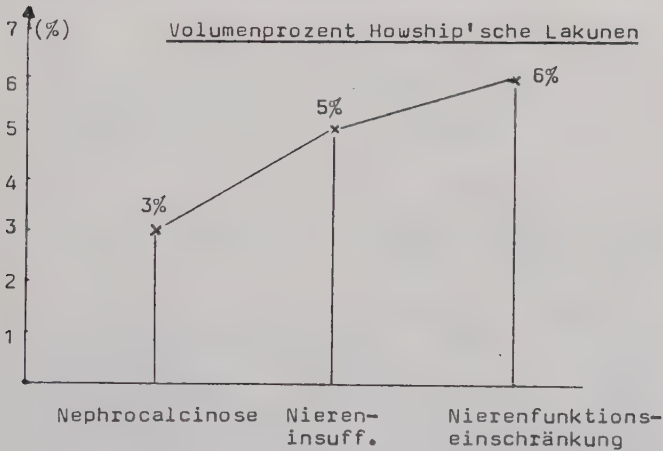


IO (inaktives
Osteoid)

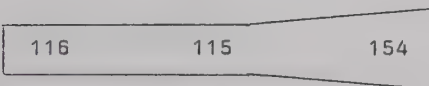


prozentualer Anteil
von inaktivem Osteoid
am Gesamtosteoid
(IO/OS)

- Volumenprozent Howship'sche Lakunen, Grenzfläche der Howship'schen Lakunen und Osteoklastenindex steigen von der Gruppe Nephrocalcinose, zur Gruppe Niereninsuffizienz und Nierenfunktionseinschränkung an.



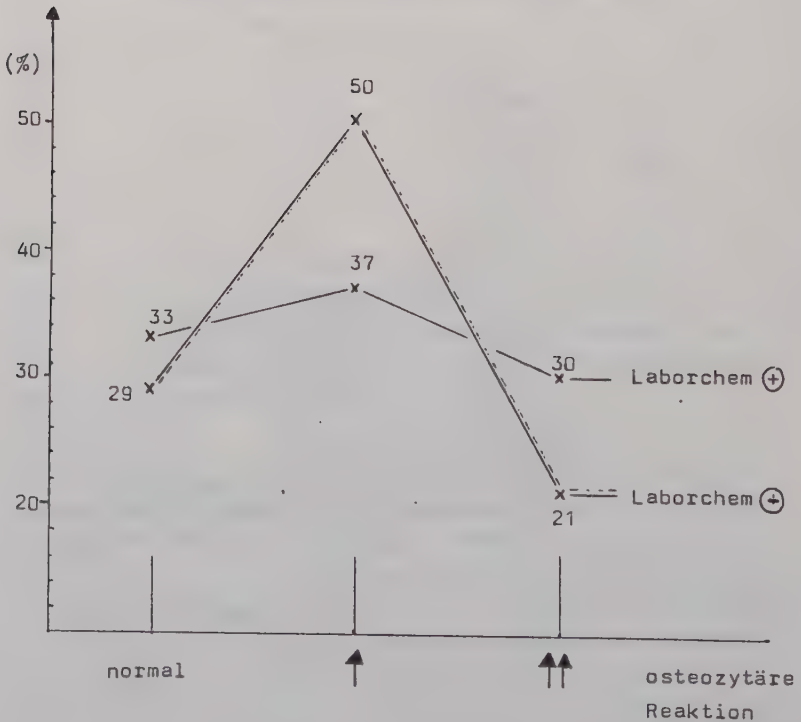
Grenzfläche der
Howship'schen Lakunen



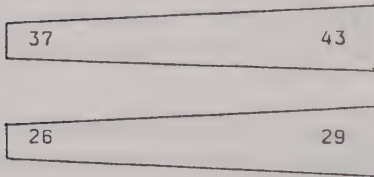
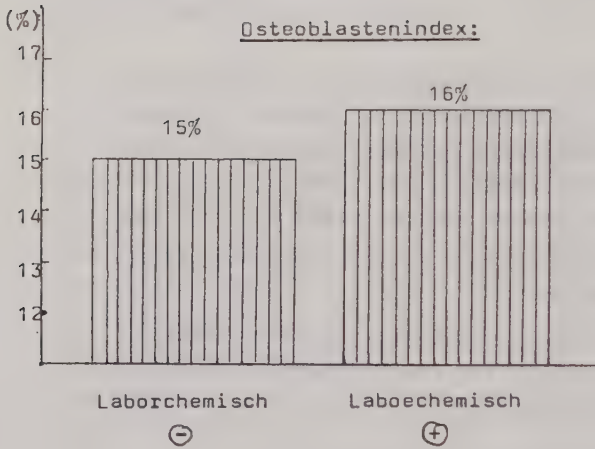
Osteoklastenindex

Vergleich der Gruppen Laborchemisch gesichert und Laborchemisch unauffällig:

- Wenig Unterschied zeigen Knochenvolumenprozent, Zellmark, Fett, Howship'sche Lakunen, Geflechtknochen usw., d.h. auch bei laborchemisch nicht faßbaren Fällen mit p HPT zeigen die histologischen Parameter im Knochenmark konstante Veränderungen.
- Die osteozytäre Reaktion ist in der Gruppe Laborchemisch unauffällig höher als bei den laborchemisch gesicherten Patienten.



- Die Osteoklasten zeigen hinsichtlich ihrer Art und Größe keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppierungen.
- Im Bereich des Lamellensystems ist mit 25% bei Laborchemisch unauffälligen Patienten fast doppelt so häufig eine Mineralisationsstörung gefunden worden als bei der Gruppe Laborchemisch positiv (13%); auch die Knochenrinde zeigt in der ersten Gruppe starken Umbau (24% und 7%).
- Die Fasersäume und endostalen Fasern treten in beiden Gruppen etwa gleich auf.
- Arteriolen und arterielle Kapillaren sind bei Laborchemisch positiven Patienten leicht erhöht; das gleiche gilt auch für das Sinussystem im Mark und die endostalen Sinus.
- Reife und Menge der Myelopoese ist im Vergleich bei der Gruppe Laborchemisch unauffällig leicht erniedrigt; dies läßt sich ebenfalls über die Menge des Eisens im Knochenmark sagen.
- Plasmazellen, insbesondere solche mit Russelkörperchen überwiegen bei laborchemisch gesicherten Patienten; angeordnet sind sie in beiden Gruppen meist perikapillär.
- Die Mastzellen dagegen überwiegen bei laborchemisch unauffälligen Patienten.
- Strukturwerte:
- Die Oberflächendichte der Spongiosa ist bei den Patienten der Gruppe: Laborchemisch unauffällig leicht verringert, der Reziprokwert, die spezifische Trabekeloberfläche leicht erhöht.
- Die mittlere Osteoidsaumbreite ist mit $3\ \mu$ in beiden Gruppen gleich hoch, ebenso mit 32% die relative Osteoblastenaktivität ROBA.



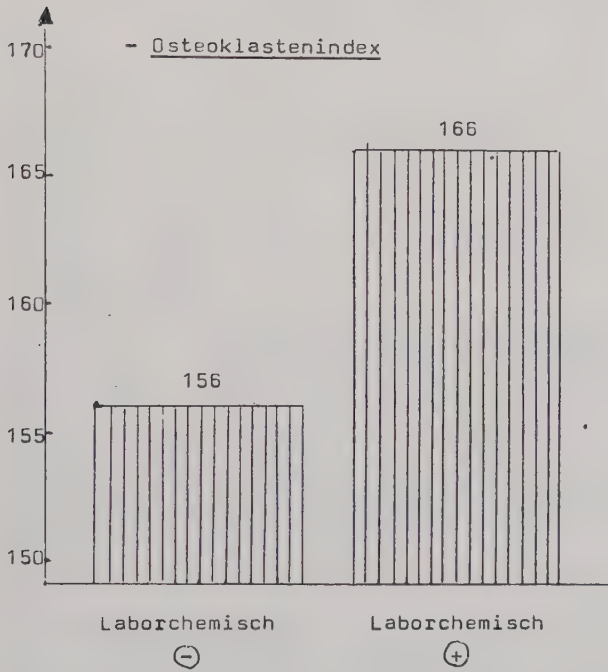
Gesamtosteoidober-
fläche OS (%)

inaktives Osteoid
IO (%)

70%

67%

$\frac{IO}{OS}$ = Anteil inaktives
Osteoid am
Gesamtosteoid



Vol% Howship'sche
Lakunen



Grenzfläche
Howship'sche Lakunen

Darstellung histologischer Parameter in den nach histologischen Kriterien erstellten Patientengruppen:

1. Morphometrie: Volumenprozent

	Kn Vol% > 24%	Kn Vol% < 24%	OK<60	OK 60-240	OK>240	Gefäß↑
Knochen	32	17	25	23	20	18
Zellmark	37	34	37	35	30	36
Fett	19	25	23	23	18	22
Osteoid	3	4	3	4	5	2
Fasern	2	9	2	5	18	8
Sinus	4	4	5	4	2	5
Oedem+Erythrozytenextravasate	3	4	4	3	5	1
Howship'sche L.	4	6	3	5	10	4
Geflechtknochen	2	5	3	4	4	6

Osteozytäre Reaktion:

Gruppe	normal	↑	↑↑ ↑↑	(%)
Knochenvolumen < 24%	30	43	27	
Knochenvolumen > 24%	45	37	18	
OK < 60	45	39	14	
OK 60 - 240	33	44	23	
OK > 240	29	33	38	
Gefäßreaktion ↑	60	20	20	

Usteoklasten:

	1-2 kernig	1-5 kernig	1- 10 kernig	1- 10kernig + dtl. Nucleolen
KnVol < 24%	14	32	13	42
KnVol > 24%	23	57	10	10
OK < 60	39	43	10	8
OK 60-240	6	55	16	23
OK > 240	5	8	4	83
Gefäßreaktion↑	/	80	20	/

(%)

Lamellensystem: (%)

Gruppe	unauf- fällig	un- ruhig	Kitt- linien	massiv Kittlinien	Mineralisation gestört
KnVol < 24%	21	47	9	2	21
KnVol > 24%	44	41	3	/	12
OK < 60	39	39	2	/	20
OK 60-240	31	55	6	/	8
OK > 240	17	25	13	4	41
Gefäßreaktion↑	40	40	/	/	20

Knochenrinde: (%)

Gruppe	normal	schmal	breit	spongiosiert	Umbau↑	unter- brochen
KnVol < 24%	41	10	10	19	12	8
KnVol > 24%	40	6	27	15	10	2
OK < 60	63	6	24	4	4	/
OK 60-240	31	9	16	25	13	6
OK > 240	29	8	13	21	21	8
Gefäßreaktion↑	60	20	/	/	20	/

Fasersäume: (%)

Gruppe	schmal ①	breit ②	Markraum füllend ③	① + ②	① + ② + ③	keine
KnVol < 24%	39	2	8	16	13	22
KnVol > 24%	54	2	2	10	6	26
OK < 60	37	2	2	20	6	33
OK 60-240	61	5	5	5	8	36
OK > 240	17	8	13	21	21	21
Gefäßreaktion↑	80	/	20	/	/	/

Endostale Fasern: (%)

Gruppe	v.Osteoblasten abhängig ①	unabhängig v. Osteoblasten ②	① + ②	keine
KnVol < 24%	30	2	50	18
KnVol > 24%	24	4	46	26
OK < 60	22	6	50	22
OK 60-240	25	2	47	26
OK > 240	42	/	42	6
Gefäßreaktion ↑	/	/	100	/

Arteriolen und art. Kapillaren:

1. Menge: (%)

Gruppe	↓	normal	↑
KnVol < 24%	2	92	6
KnVol > 24%	/	100	/
OK < 60	/	100	/
OK 60-240	/	92	8
OK > 240	4	96	/
Gefäßreaktion ↑	/	/	100

2. Veränderungen: (%)

Gruppe	normal	Verquellung	Arterio- sklerose	PAS (+) Nieder- schläge	Hyalin
KnVol < 24%	54	12	17	4	13
KnVol > 24%	58	13	21	1	7
OK < 60	59	10	20	6	5
OK 60-240	63	11	17	5	4
OK > 240	33	21	25	4	17
Gefäßreaktion ↑	20	60	/	20	/

Sinussystem:

1. Menge: (%)

Gruppe	↓	normal	↑
KnVol < 24%	4	63	33
KnVol > 24%	2	63	35
OK < 60	/	49	51
OK 60-240	2	70	28
OK > 240	13	75	12
Gefäßreaktion ↑	/	20	80

2. Veränderungen: (%)

Gruppe	normal	Ektasie	Ektasie+Wandsklerose	Wand-läsion	endostale Sinus ↑
KnVol < 24%	29	22	10	34	5
KnVol > 24%	33	23	2	38	4
OK < 60	35	20	4	37	4
OK 60-240	23	23	9	39	6
OK > 240	42	25	4	25	4
Gefäßreaktion ↑	20	20	20	40	/

Endostale Sinus:

Gruppe	⊖	vereinzelt	zahlreich+breit
KnVol < 24%	27	61	12
KnVol > 24%	18	67	15
OK < 60	35	51	14
OK 60-240	31	63	6
OK > 240	17	75	8
Gefäßreaktion ↑	20	40	40

Myelopoese:

1. Menge: (%)

Gruppe	↓ ↓	↓	normal	↑	↑ ↑
KnVol < 24%	6	10	72	12	/
KnVol > 24%	5	7	83	5	/
OK < 60	4	10	51	35	/
OK 60-240	6	8	77	9	/
OK > 240	8	8	76	8	/

2. Reife: (%)

Gruppe	↓ ↓	↓	normal	↑	↑ ↑
KnVol < 24%	1	4	92	3	/
KnVol > 24%	1	3	95	1	/
OK < 60	/	4	97	2	/
OK 60-240	/	3	95	2	/
OK > 240	8	4	84	4	/
Gefäßreaktion ↑	/	/	100	/	/

Eisenmenge - und - verteilung im Knochenmark:1. Menge: (%)

Gruppe	↓	normal	↑	↑ ↑
KnVol < 24%	28	24	30	18
KnVol > 24%	28	25	32	15
OK < 60	35	35	20	10
OK 60-240	22	22	34	22
OK > 240	29	8	46	17
Gefäßreaktion ↑	40	20	20	20

2. Verteilung: (%)

Gruppe	diffus ①	herdförmig ②	① + ②
KnVol < 24%	67	14	19
KnVol > 24%	72	13	15
OK < 60	86	7	7
OK 60-240	61	16	23
OK > 240	46	25	29
Gefäßreaktion ↑	60	/	40

Fettverteilung im Knochenmark: (%)

Gruppe	diffus ①	herdförmig ②	endostal ③	① + ②	① + ③
KnVol < 24%	33	10	/	48	9
KnVol > 24%	25	17	/	50	8
OK < 60	35	10	/	45	10
OK 60-240	34	16	/	39	11
OK > 240	4	13	/	83	/
Gefäßreaktion ↑	20	/	/	40	40

Plasmazellen im Knochenmark: (%)

1. Menge:

Gruppe	normal	↑	↑ +Russel-Körpch.	↑ ↑
KnVol < 24%	25	56	13	6
KnVol > 24%	37	38	8	17
UK < 60	33	39	8	20
UK 60-240	31	47	16	6
UK > 240	21	71	4	4
Gefäßreaktion ↑	20	60	/	20

2. Verteilung:

Gruppe	diffus ①	perikapillär ②	herdförmig ③	① + ②
KnVol < 24%	5	78	3	14
KnVol > 24%	17	67	/	17
UK < 60	20	78	/	2
UK 60-240	3	66	/	31
UK > 240	8	84	8	/
Gefäßreaktion ↑	20	80	/	/

Mastzellen im Knochenmark: (%)

1. Menge:

Gruppe	normal	↑	↑ ↑
KnVol < 24%	54	38	8
KnVol > 24%	50	48	2
UK < 60	61	39	/
UK 60-240	50	45	5
UK > 240	42	42	12
Gefäßreaktion ↑	20	60	20

2. Verteilung:

Gruppe	diffus ①	endostal ②	gefäßbez. ③	①+②	①+③	①+②+③
KnVol < 24%	18	8	19	1	8	46
KnVol > 24%	16	7	22	/	5	50
UK < 60	22	10	28	/	2	38
UK 60-240	14	8	19	/	13	46
UK > 240	17	/	8	4	/	71
Gefäßreaktion ↑						

Tabelle der Strukturwerte in den nach histologischen Kriterien aufgestellten Patientengruppen:

Werte	Kn% < 24	Kn% > 24	OK < 60	OK 60-240	OK > 240	Gefäß
Sv	5	3	4	4	6	3
S/v	16	11	14	13	16	11
$\bar{S}$	3	3	3	2	3	1
OB	19	10	10	15	25	15
IO	29	25	26	29	24	40
OS	54	30	30	40	72	56
ROBA	37	29	10	34	61	24
Svos	2	1	1	2	2	2
Howship'sche L.	6	4	3	5	10	4
Grenzfläche Howship'sche L.	15	13	5	13	39	11
OK	194	128	30	123	561	121
IS	38	50	58	42	29	34
Svis	1	2	2	2	1	1

Knochenvolumen % > 24% und Knochenvolumen % < 24%:

Von der Gruppe Knochenvolumen > 24% zur Gruppe < 24% kommt es zur

1. Abnahme von Zellmark (37% → 34%)
2. Zunahme von Fett (19% → 25%)
 - Osteoid (3% → 4%)
 - Fasern (2% → 9%)
 - Howship'sche L. (4% → 6%)
 - Geflechtknochen (2% → 5%)

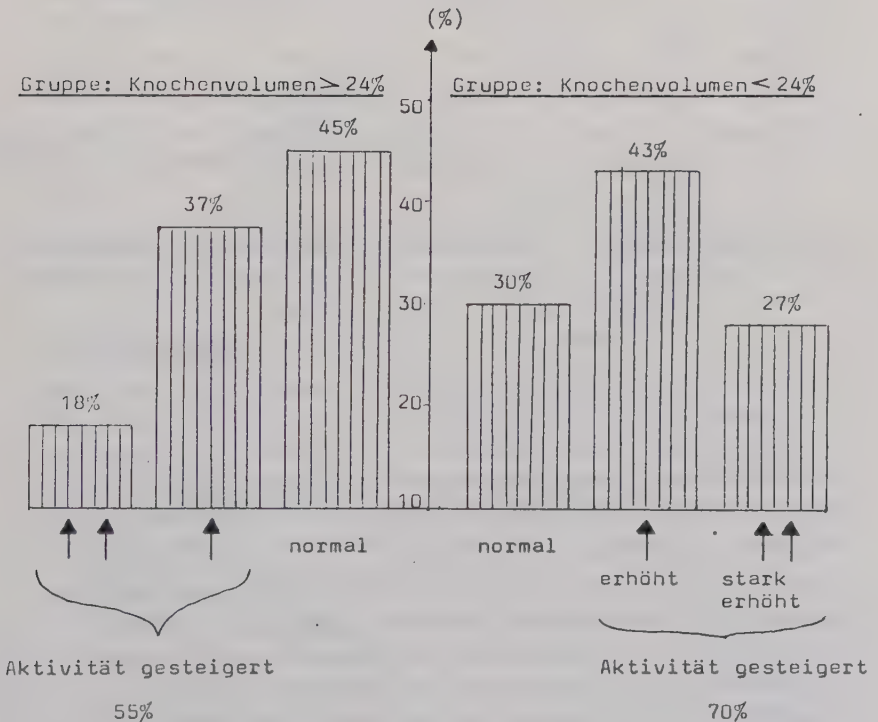
In Abhängigkeit vom Knochenvolumen verändern sich deutlich Parameter die Umbauvorgänge am Knochen repräsentieren.

Korrelation Knochenvolumen mit anderen Parametern:

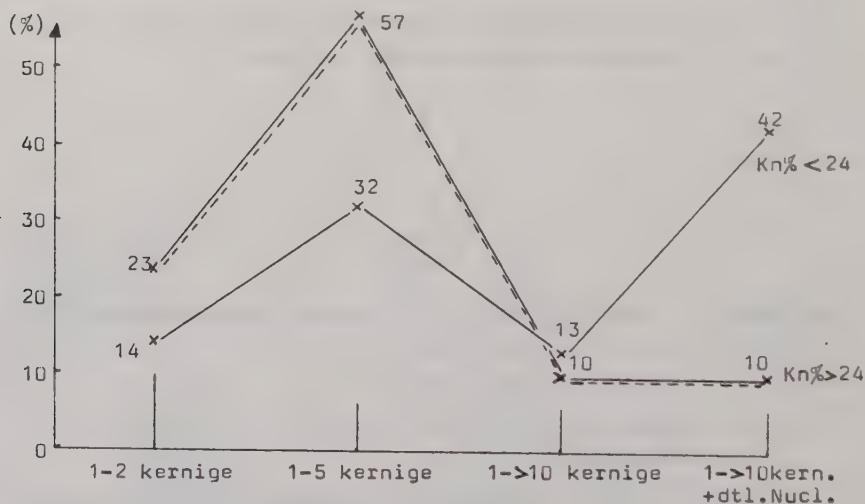
Kn% /Fett%	Koeffizienz	r= 0,3
/Fasern%		r= 0,4
/OK		r= 0,1
/OB		r= 0,4

Es fällt dabei die geringe Korrelation von Knochenvolumen und Osteoklastenindex auf. Fälle mit totalem Knochenabbau und völliger Knochenspongiosazerstörung sind aber doch heute die Ausnahme.

- Die osteozytäre Reaktion ist erwartungsgemäß in der Gruppe mit dem geringeren Knochenvolumen stärker.



- Vergleicht man zwischen beiden Patientengruppen die Osteoklasten nach Art und Größe, so finden sich große, mehrkernige Osteoklasten mit deutlich hervortretenden Nucleolen hauptsächlich in der Gruppe Knochenvolumen < 24%.



Osteoklasten

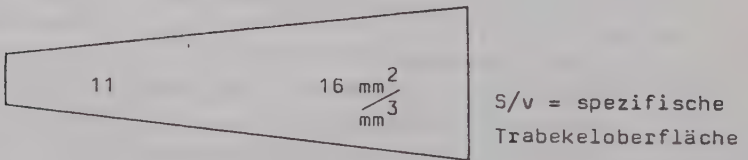
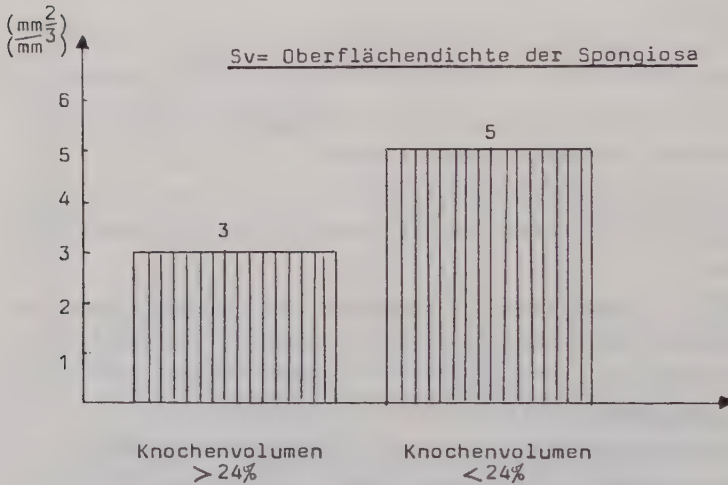
- Sowohl das Lamellensystem als auch die Knochenrinde sind bei der Gruppe Knochenvolumen < 24% stärker beteiligt am allgemeinen Umbau als bei der Gruppe Knochenvolumen > 24%.
- Zwar überwiegen, wie im Gesamtkollektiv p HPT insgesamt zu erkennen, auch hier die schmalen Fasersäume, dennoch finden sich bei Patienten mit geringerem Knochenvolumen allgemein breitere oder sogar den Markraum ausfüllende Faserbezirke. Die Beurteilung der endostalen Fasern erbringt keine wesentlichen Unterschiede; hauptsächlich

handelt es sich um von Osteoblasten abhängige und ausgehende Fasern.

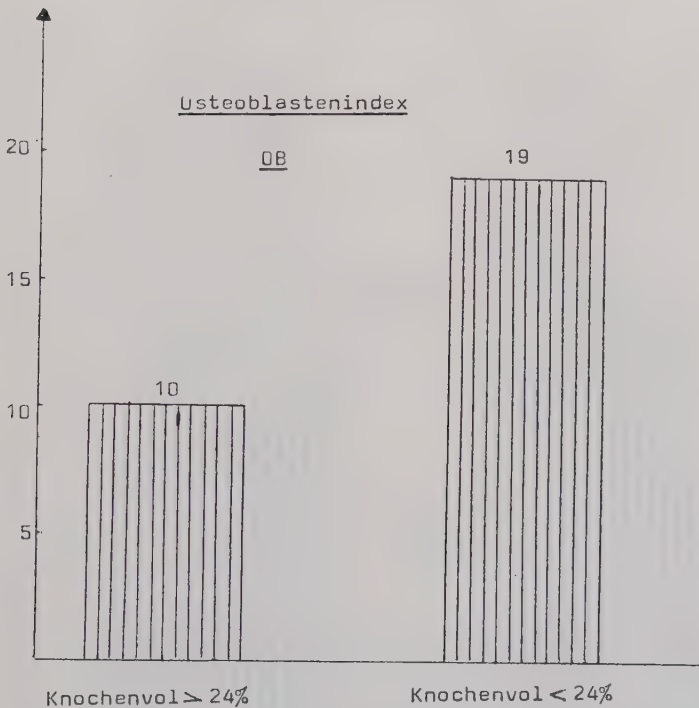
- Die Arteriolen und arteriellen Kapillaren verhalten sich normal. Der einzige Patient mit Gefäßverminderung und die 5 Patienten der Gruppe Gefäßreaktion $\uparrow$ sind in der Gruppe mit Knochenvolumen $< 24\%$.
- Das Sinussystem des Markes zeigt, die Menge betreffend, in beiden Gruppen gleiche Verteilung. Die überwiegende pathologische Veränderung stellt in beiden Gruppen Wandläsionen dar.
Endostale Sinus treten vielleicht in der Gruppe Knochenvolumen $> 24\%$ etwas öfter zahlreich und breit in Erscheinung.
- Weder die Menge noch die Reife der Myelopoese zeigt einen Unterschied zwischen beiden Gruppen.
- Gleiches läßt sich für Menge und Verteilung des Eisens im Knochenmark festhalten; am häufigsten ist seine Verteilung diffus.
- Auffällige Unterschiede hinsichtlich der Fettverteilung im Knochenmark sind nicht zu erkennen; dennoch ist das Fett in der Gruppe Knochenvolumen $> 24\%$ etwas häufiger herdförmig und etwas weniger diffus angeordnet.
- Zur Menge der Plasmazellen im Knochenmark dieser beiden Patientengruppen ist zu sagen, daß in der Gruppe Knochenvolumen $< 24\%$ doch häufiger Plasmazellen mit Russel-Körperchen angetroffen werden. Die Plasmazellen sind im wesentlichen immer perikapillär angeordnet.
- Die Mastzellmenge und -verteilung ist in beiden Gruppen gleich zu bewerten.

Strukturwerte

- Die Oberflächendichte der Spongiosa (Sv), d.h. ihre Grenzfläche mit dem Markraum, bezogen auf eine Volumeneinheit Gesamtknochengewebe ist in der Gruppe Knochenvolumen <24% größer als bei Knochenvolumen >24%. Der Reziprokwert, die spezifische Trabekeloberfläche (S/v) als Maß der Spongiosa-oberfläche pro Volumeneinheit Spongiosa nimmt in gleicher Weise zu.

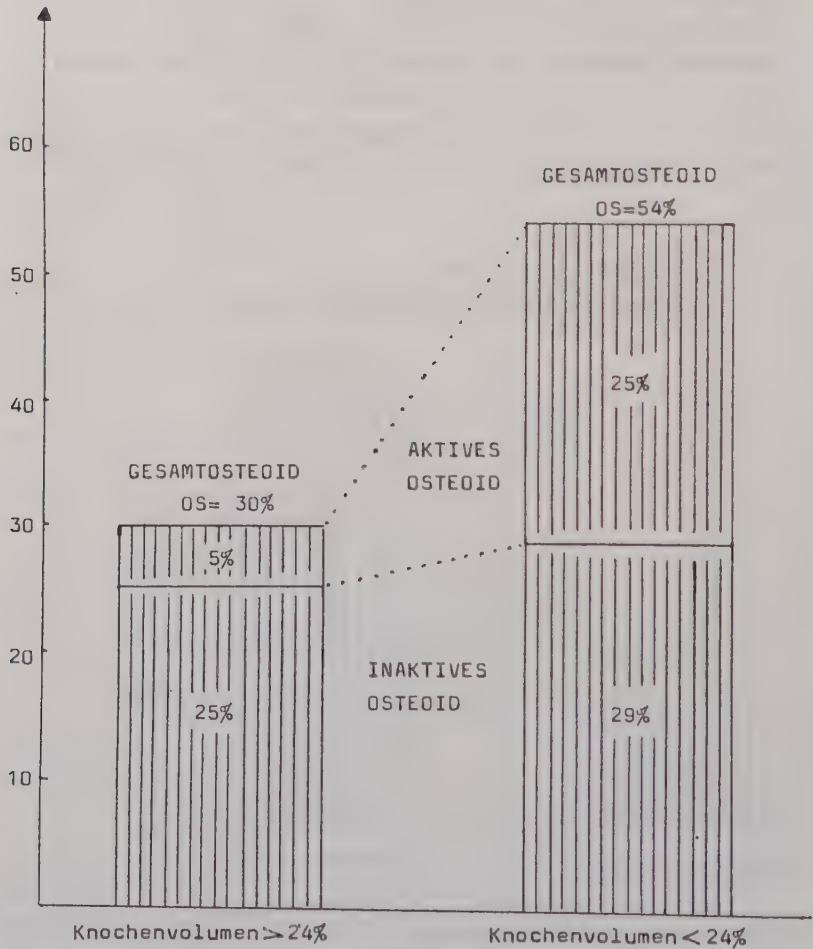


- In beiden Gruppen errechnete sich mit $3\ \mu$ die gleiche mittlere Osteoidsaumbreite ($\bar{S}$).
- Osteoblastenindex (OB), inaktives Osteoid (IO) und die relative Osteoblastenaktivität (ROBA) in beiden Gruppen ($Kn\% < 24$, $Kn\% > 24\%$) zeigt das folgende Bild:



Zwar nimmt das inaktive Osteoid (IS) in der Gruppe $KnVol < 24\%$ absolut gesehen gegenüber der Gruppe $KnVol > 24\%$ zu, dennoch steigt wie auch die relative Osteoblastenaktivität klar zeigt der prozentuale Anteil des aktiven Osteoids mit Osteoblasten.

- Anteil des inaktiven Osteoids (IS) am Gesamtosteoid (OS)

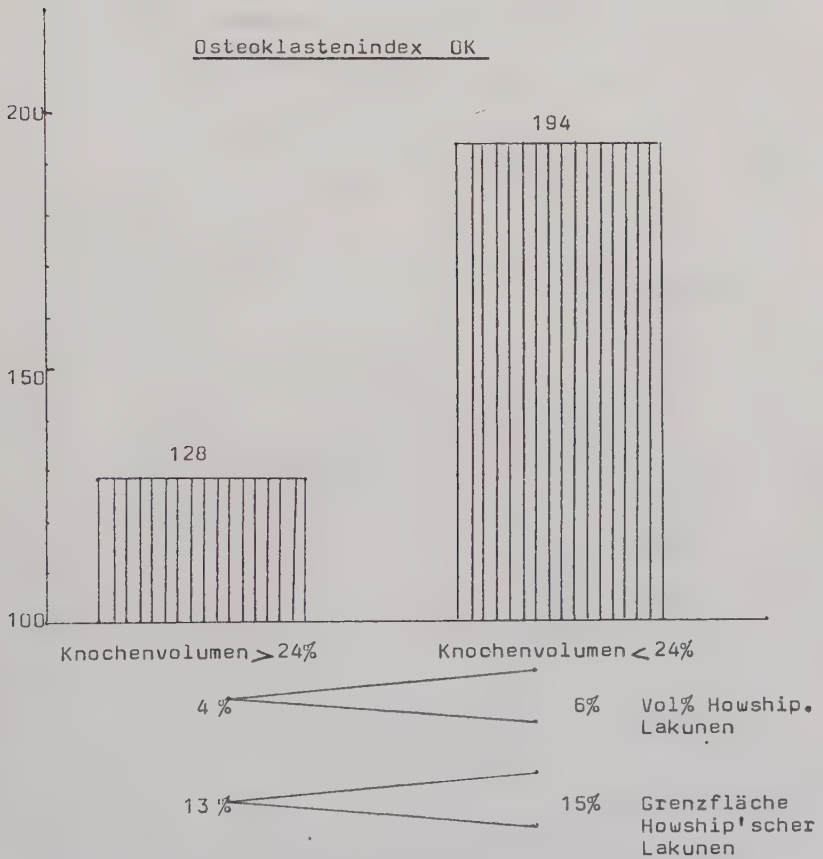


29 ————— 37 (%) ROBA

1 ————— 2 mm² Svos

3 mm

Vergleich und Darstellung von Osteoklastenindex (OK), Grenzfläche Howship'sche Lakunen und Vol% Howship'scher Lakunen:

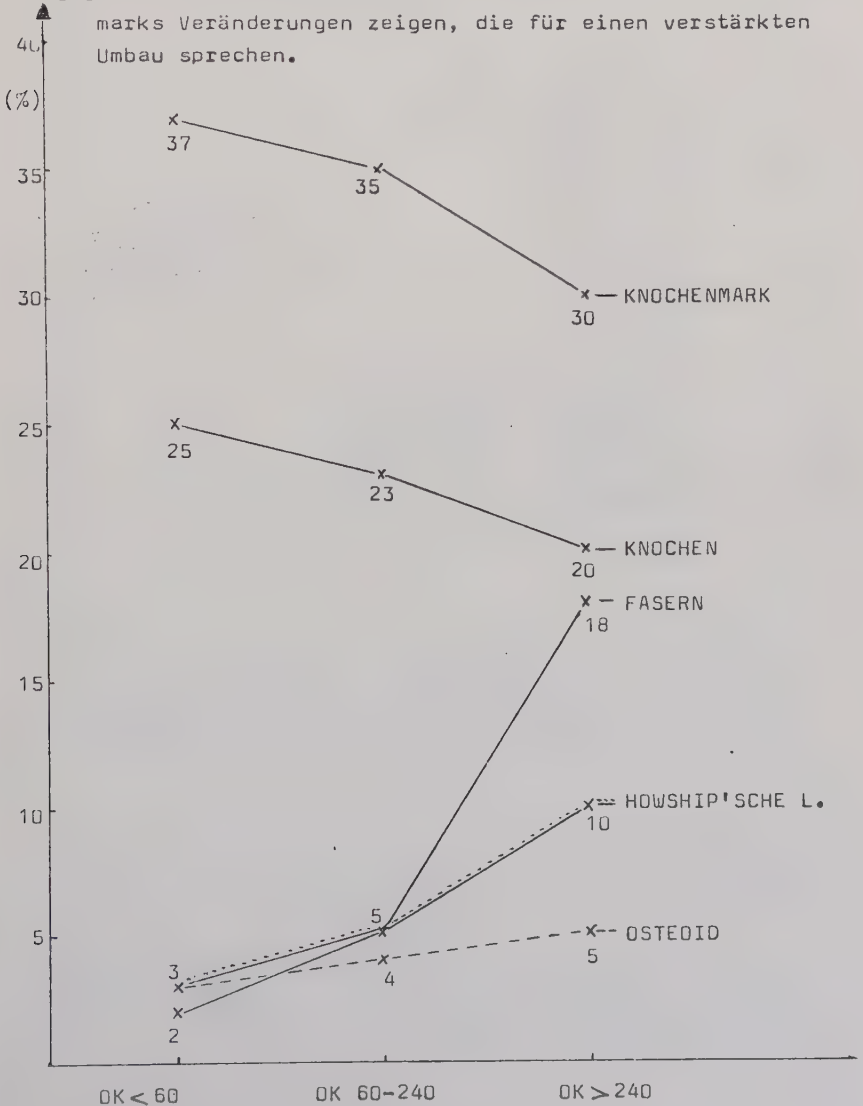


- Auch die inaktive Spongiosaoberfläche (IS) und die Oberflächenendichte der Spongiosa nimmt von der Gruppe KnVol < 24% zur KnVol > 24% zu.

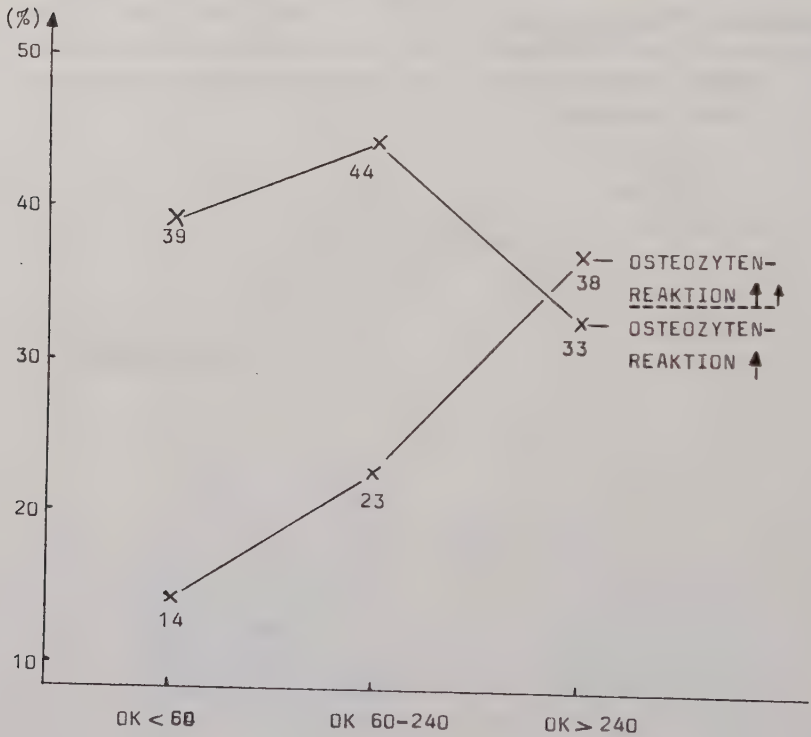
	Knochenvol% < 24%		Knochenvol% > 24%
IS	38		50
Svis	1		2

Vergleich der nach dem Osteoklastenindex (OK) erstellten Gruppen:

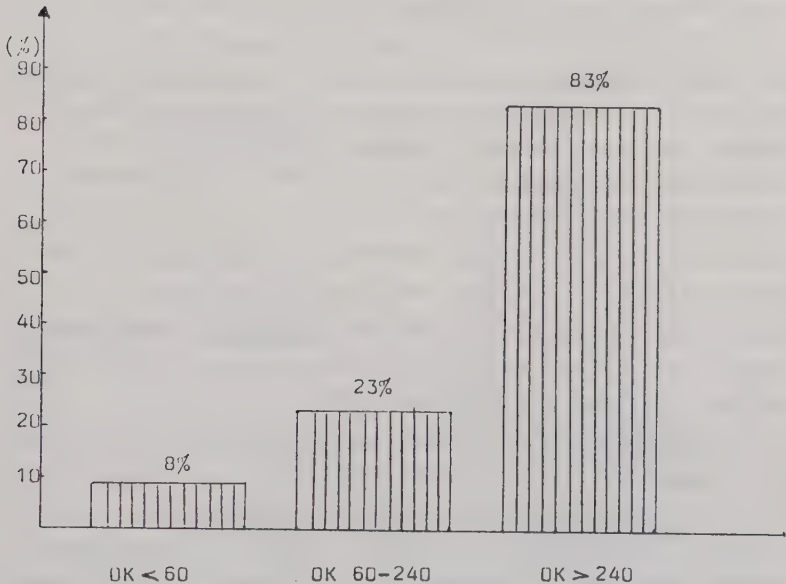
Übersicht: Morphometrie/Volumen%: Es zeigt sich, daß in Abhängigkeit vom Osteoklastenindex alle Parameter des Knochenmarks Veränderungen zeigen, die für einen verstärkten Umbau sprechen.



- Zwar erhöht sich die osteozytäre Reaktion mit steigendem Osteoklastenindex insgesamt weniger deutlich, so kommt es vor allem zu einer Verschiebung in die Rubrik: stark erhöht↑↑



- Ganz deutlich kommt es bei einem hohen bzw. ansteigendem OK zum fast ausschließlichen Auftreten von großen, vielkernigen Osteoklastenformen mit deutlichen Nucleolen.



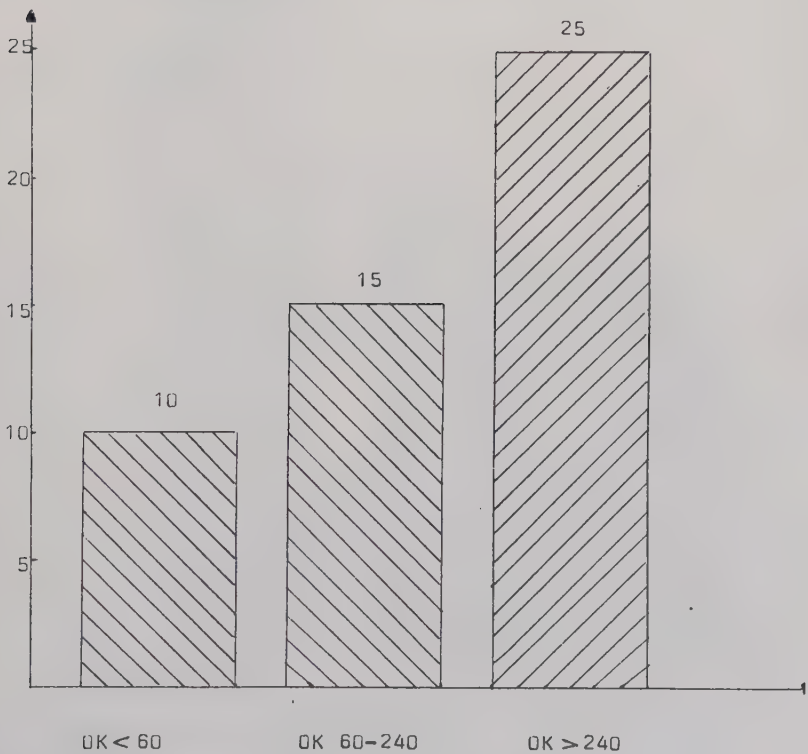
- Auch bei der Beurteilung von Lamellensystem und Knochenrinde verstärken sich mit erhöhtem Osteoklastenindex die Anzeichen von Umbau und Umstrukturierung.
- Zusammen mit steigendem OK nehmen die schmalen Fasersäume merklich ab und es treten breite und den Markraum füllende Fasersäume in den Vordergrund.
- Endostale Fasern sind hauptsächlich von Osteoblasten abhängig und unabhängig; dennoch zeigt sich mit steigendem OK eine Zunahme der von Osteoblasten abhängigen endostalen Fasern.

- Beim Vergleich von Arteriolen lassen sich weder hinsichtlich der Menge noch ihrer Veränderungen Zusammenhänge zum Osteoklastenindex erkennen.
Nur treten vielleicht bei sehr hohem OK eher und häufiger pathologische Veränderungen, wie Verquellung, Arteriosklerose oder Hyalin auf.
- Die Menge der Sinus im Mark nimmt mit steigendem OK sicher ab; die untersuchten pathologischen Veränderungen dagegen zeigen keinerlei faßbare Tendenz.
Die endostalen Sinus treten, wie in fast allen Gruppen hauptsächlich vereinzelt auf.
- Die Verteilung von Reife und Menge der Myelopoese bleibt unbeeinflußt von der Höhe des Osteoklastenindex.
- Mit steigendem OK erhöht sich die Eisenmenge im Knochenmark; ferner kommt es zu einer stärker herdförmigen und weniger diffusen Verteilung.
- Die Fettverteilung ist gleichzeitig diffus und herdförmig und zeigt keinen Bezug zum OK.
- Fälle leichter Vermehrung der Plasmazellen im Mark finden sich mit steigendem OK häufiger; extrem hohe Werte (der Rubrik stark erhöht) nehmen ab und Plasmazellen mit Russel-Körperchen sind am häufigsten in einem Bereich von OK 60-240 zu finden.
Die Verteilung ist hauptsächlich perikapillär.
- Bei zunehmendem OK treten Mastzellen im Knochenmark vermehrt auf. Insbesondere Extremwerte sind bei hohem OK häufiger.

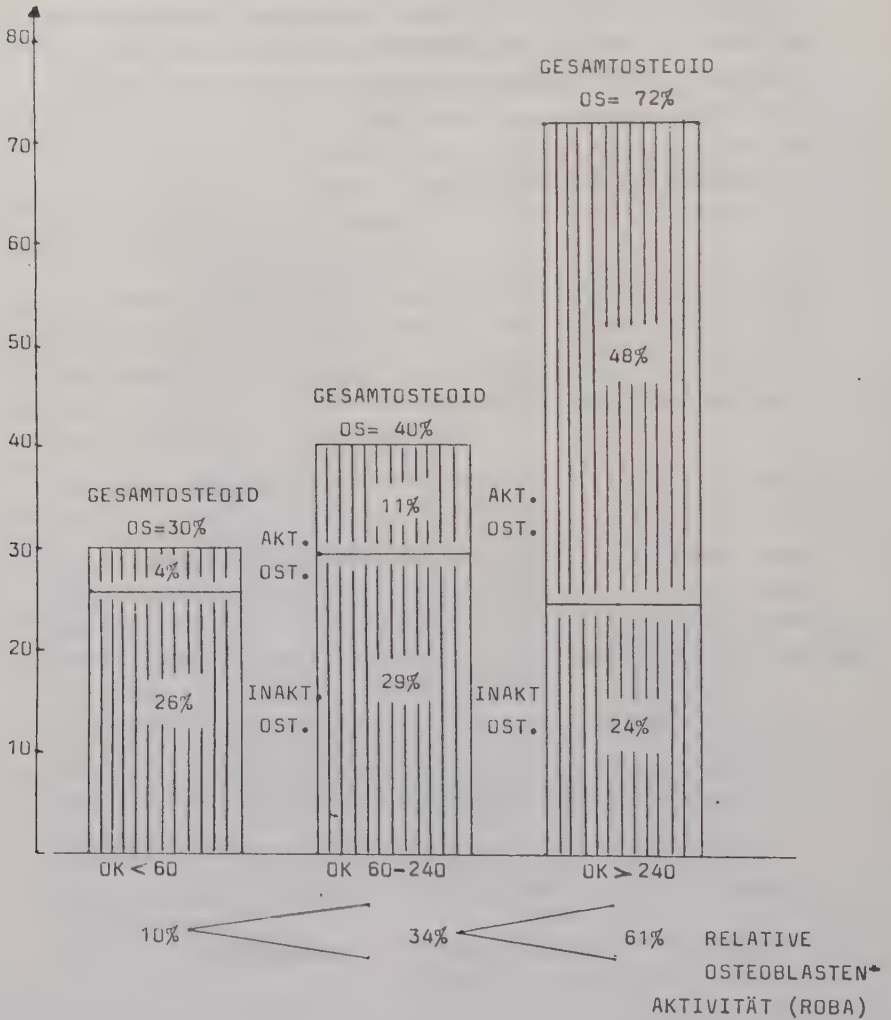
Strukturwerte der vom Osteoklastenindex abhängigen Patienten-
gruppen:

- Erst bei sehr hohen Osteoklastenindex-Werten stellt sich eine Erhöhung von überflächendichte der Spongiosa (Sv) und spezifischer Trabekeloberfläche (S/v) ein.

- Osteoblastenindex:



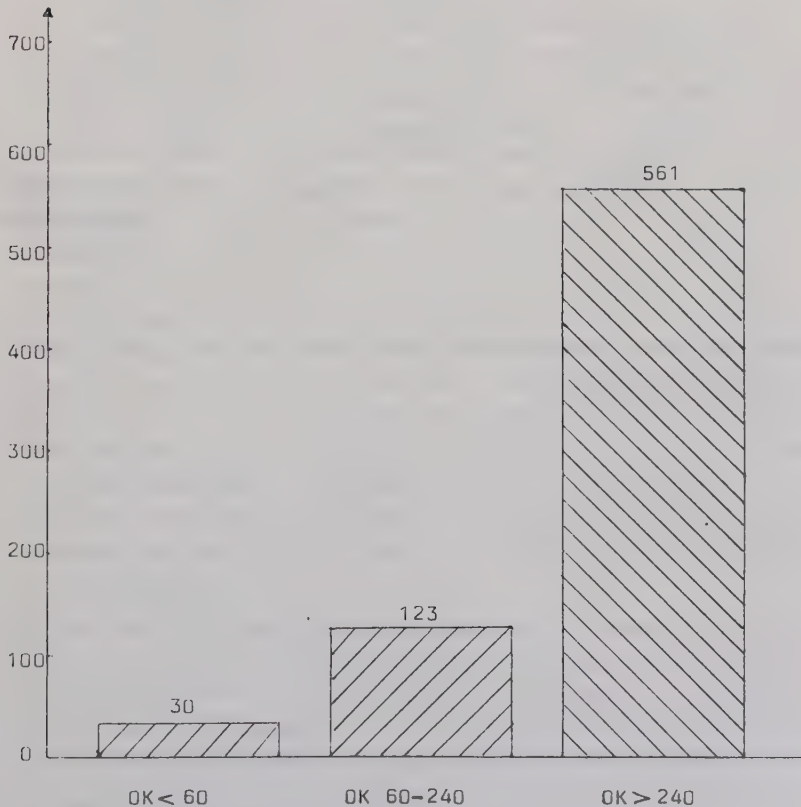
- Gesamtgrenzfläche von Osteoid (OS), inaktives Osteoid (IO)
und relative Osteoblastenaktivität (ROBA).

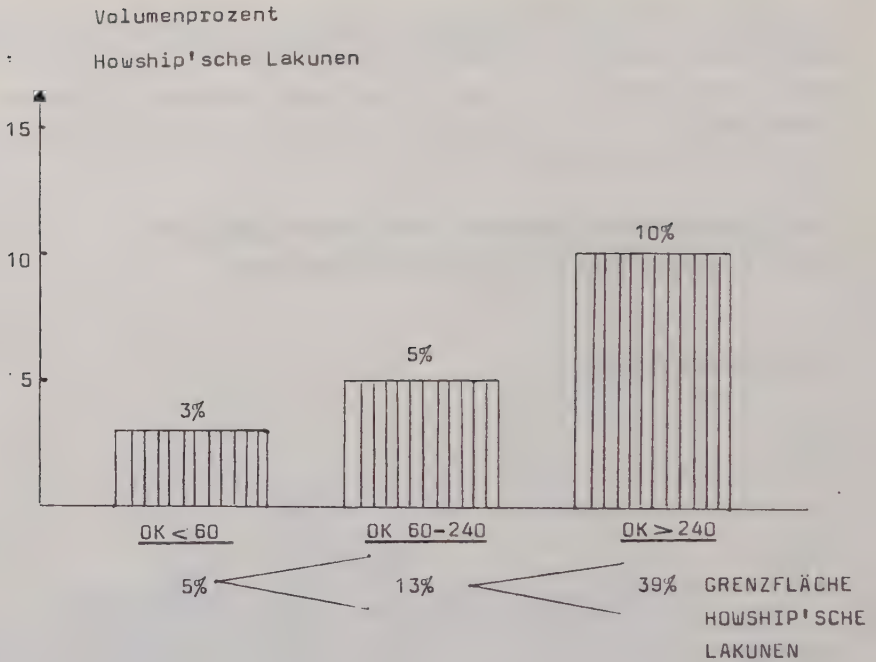


Nicht nur, in Abhängigkeit vom OK, vergrößert sich die Gesamtosteoidoberfläche sondern es zeigt sich eine deutliche Zunahme des aktiven, von Osteoblasten besetzten Osteoids. Dieser Umstand spiegelt sich auch im Wert der relativen Osteoblastenaktivität wider.

- Osteoklastenindex, Volumenprozent Howship'sche Lakunen, Grenzfläche der Howship'schen Lakunen:

Osteoklastenindex





Die inaktive Spongiosaoberfläche nimmt deutlich und erwartungs-
gemäß mit steigendem OK ab.

1) Diskussion

Da die Häufigkeit von solitären und multiplen Adenomen der Nebenschilddrüsen, sowie von Hyperplasien und Karzinomen dieser Organe bei unseren mit der Knochenmarksbiopsie untersuchten Patienten mit der aus der Literatur bekannten Verteilung dieser Störungen übereinstimmt (44, 80, 13, 71, 34, 172, 119), ist das Material dieser Studie unter dem ätiologischen Gesichtspunkt mit anderen klinischen Untersuchungen an Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus vergleichbar (184, 54, 65, 86, 100, 160, 120, 188, 111, 90, 197, 87, 118, 22).

Die histologische Untersuchung der Epithelkörperchen unserer Fälle stützt sich auf die Befunde des Pathologischen Institutes der Universität München (Direktor Prof. Dr. M. Eder) * aus den Jahren von 1968 bis 1975. Es darf dabei davon ausgegangen werden, daß es sich auch in den Fällen, bei denen eine Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Knochenbiopsie vorlag, um die primäre Form der Nebenschilddrüsenüberfunktion gehandelt hat. Über die Materialauswahl wurde zuvor berichtet.

Die Ergebnisse unserer vergleichenden Untersuchung der knochenmarksbiopsischen und klinischen Befunde, sowie der Histologie der Epithelkörperchen bei p HPT verdienen eine Besprechung vor allem unter den folgenden Gesichtspunkten: Qualität und Quantität der histologischen Veränderungen am Knochen und im Knochenmark, ihre Beziehung zur Art der Epithelkörperchenpathologie und klinischen Befunden, wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, laborchemischen Daten von Blut und Urin und den röntgenologischen Skelettveränderungen.

Qualität und Quantität der knochenbiopsischen Befunde. Die eigenen histobiopsischen Befunde bestehen im wesentlichen in einer Erhöhung der osteoklastären Resorption, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Lindenfelser et al (123), Wilde et al (202), Olah (150) und Burkhardt

* Für die Überlassung der Befunde und Beratung bei dieser Arbeit schulde ich Herrn Prof. Eder und seinen Mitarbeitern meinen besonderen Dank.

(29, 30), einer Aktivierung der osteozytären Osteolyse, die ebenfalls von Bordier et al (21), Krempien (116) und Meunier et al (140) beschrieben wurde, einer Steigerung osteoclastärer Aktivität und der Osteoidsyntheseleistung, die zum p HPT gehörend auch von Olah (148), Frost (84), Harris und Heaney (92), Merz und Schenk (138), Jowsey et al (110), Woods et al (205), Garner und Ball (85), Morgan und Fourman (142), Paterson et al (152), Delling (48) und Bordier (20) dargestellt wird und schließlich der Endostfibrose, welche als histologische Komponente im Rahmen der Knochenmarksveränderungen bei p HPT von Bargmann (11), Burkhardt (29), Cooper et al (40), Delling (48), Lindenfelser et al (124), Olah (150) oder Stanbury (187) aufgeführt wird.

Eine enge Beziehung zwischen osteozytärer und osteoklastärer Aktivität stellte sich in unserem Material - in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Krempien (116) und Bordier (21) - dar.

Gleichermaßen Anteil nehmen Osteoklasten und Osteozyten am Abbau der ursprünglichen Spongiosa und stehen in enger positiver Korrelation zu Markraumfibrose und Osteoidbildung (21, 150). In histologisch weniger ausgeprägten Fällen von p HPT erlaubt die Beurteilung der osteozytären Aktivität - so auch Olah (150) - an der Spongiosa zum Teil früh diagnostische Aussagen.

Dem hinzuzufügen ist die Beobachtung, daß bei allen von uns untersuchten Patienten die Zusammensetzung des Zellmarkes durch die im Rahmen eines p HPT ablaufenden Prozesse verändert erscheint, bevor sich massiver Umbau an der Spongiosa abzeichnet.

Dabei erscheint das perivaskuläre Bindegewebe als der Ausgangsort für Faserinseln, die als Keimzentrum der Geflecht-knochenbildung in Frage kommen.

Dies stimmt vor allem mit Beobachtungen von Olah überein, der in seinen Untersuchungen im Markraum Geflechtknocheninseln in Beziehung zu Gefäßen beobachtete (148).

Delling erklärt Fälle, mit einem durch Epithelkörperchenexstirpation sicher nachgewiesenen primären Hyperpara-

thyreoidismus und histologisch unauffälligen Knochen mit einem herdförmigen Beginn bzw. Ausbreitungsmuster (48 a). Vielfach sahen wir im eigenen Patientengut frei im Markraum liegende Osteoklasten. Eine enge Beziehung bestand stets zu Gefäßen und den genannten Geflechtknocheninseln. Somit wäre eine Abstammung der Osteoklasten aus perivaskulären Zellelementen oder phagozytierenden Elementen des Blutes zu diskutieren, so Hancox (92a) 1972.

Die Theorie der Abstammung der Osteoklasten von Endostzellen wird z.B. von Krempien (116) abgelehnt.

Allerdings ging mit derlei Veränderungen im eigenen Patientengut keine Gefäßvermehrung einher.

Verlauf, Knochenhistologie und Epithelkörperchenbefunde: Bemerkenswert und bisher wenig beobachtet erscheint, daß hinsichtlich der Zeitspanne zwischen dem Auftreten von Beschwerden und der Biopsie in unserem gesamten Patientengut eindeutig bei kurzem, rasch progredientem Verlauf stets erheblich pathologisch verändertes Biopsiematerial vorlag. Bei diesen Patienten fanden sich bei operativer Exploration durchweg Adenome, in einem Fall ein Karzinom. Die histologische Klassifizierung ergab fast ausschließlich großzellig und kleinzellig helle Adenome. Sie zeigten die höchsten Osteoklastenaktivitäten, z.T. erhebliche Markreduktion, Faservermehrung und Geflechtknochenbildung.

Langsam progredienten Verlauf zeigten im wesentlichen Fälle mit niedrigem Osteoklastenindex, eher geringerer Knochen - und Markalteration und meist hyperplastisch veränderten Nebenschilddrüsen.

Sowohl im Kollektiv als auch im Einzelfall erlauben Knochen- bzw. Knochenmarksveränderungen des eigenen Patientengutes unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes einen Rückschluß auf Hyperplasie oder Adenom und Karzinom als zu erwartenden Epithelkörperchenbefund.

Leider fanden sich in der Literatur zu diesen eigenen Beobachtungen keine vergleichbaren Hinweise.

Da im eigenen Patientengut postoperativ knochenbiopsisch keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, kann auch

eine prognostische Wertung der verschiedenen Knochen - und Knochenmarksalterationen nicht vorgenommen werden.

Knochenhistologie und Blutchemie:

In Übereinstimmung mit einer Reihe von Autoren, so Kruse (118), McLaren (130), Heath and Wills (129) und anderen (46, 126, 117) konnten wir keine Beziehungen der Ostitis fibrosa im Knochenmark zu Kalzium - oder Phosphatwerten in Blut und Urin feststellen.

Die Fälle mit typischen Veränderungen der Ca - und Phosphatwerte zeigen gegenüber diesbezüglich unauffälligen Patienten kaum Unterschiede hinsichtlich Knochenvolumen, Zellmark, Faservolumen, Osteoblastenindex, osteozytärer und osteoklastärer Osteolyse.

Zwar ist der p HPT meistens mit laborchemischen Verschiebungen wie Hypercalcämie oder Hypophosphatämie verknüpft, aber in immerhin 25% sind die Calcium - und in etwa 45% die Phosphatwerte normal, dies in Einklang mit verschiedenen Autoren (120, 188, 160).

Lediglich die alkalische Phosphatase ließ selbst unter Hintanstellung von Extremwerten eine gute Korrelation mit für p HPT typischen Parametern wie osteoklastäre und osteozytäre Osteolyse, Faser - und Knochenvolumen und dem Osteoblastenindex erkennen.

Gleiches ergaben auch die Untersuchungen von Silinkova-Malkova und Pacovsky (184).

Im Gegensatz zu verschiedenen Autoren (53, 59, 99), die deutlich pathologische Werte der alkalischen Phosphatase erst bei fortgeschrittenen Fällen mit unzweifelhaften Röntgenbefunden sahen, konnte bei den eigenen Patienten eine hohe Korrelation der im Gesamtkollektiv im oberen Normbereich gelegenen alkalischen Phosphatase mit den oben genannten Parametern nachgewiesen werden.

Die einzige Patientengruppe mit doch auffallenden histologischen Knochenveränderungen und grenzwertiger alkalischer Phosphatase war die Gruppe der Ulcus-Träger.

Röntgenbefunde und Beckenkammhistologie:

- 1) Knochenhistologisch wie auch radiologisch lassen sich im eigenen Patientengut keine derart ausgeprägten Unterschiede hinsichtlich Faserdichte, Osteoidvolumen, osteoklastärer und osteozytärer Osteolyse oder dem Osteoblastenindex feststellen, um von rein renalen oder rein ossären Formen des p HPT zu sprechen. In den systematischen Untersuchungen von Bordier et al (21a) von 1976 wird - wie bei den eigenen Patienten - ebenfalls bei Nierensteinträgern ein erhöhter Umbau am Knochen beobachtet, der insgesamt relativ wenig unter dem von Nierensteinfreien liegt.

Delling und Schulz (48b) finden dagegen bei Nierensteinträgern - im Gegensatz zu Nierensteinfreien - keine nennenswerte Knochenumbauaktivität. Eine Erklärung für die differenten Befunde geht weder aus der Literatur noch den eigenen Untersuchungen hervor.

- 2) Mit abnehmendem Knochenvolumen und steigender Osteoklastenaktivität finden sich im Röntgenbild häufiger Osteolysen im Stamm - und Extremitätenskelett, treten häufiger Magen - Darm - Geschwüre auf und reduziert sich die Häufigkeit von Nierensteinen.

Ähnlich sind auch die Befunde von Silinkova-Malkova zu werten (184).

Dabei kann man festhalten, daß für p HPT typische radiologische Befunde am ehesten mit Knochenvolumen und Osteoklastenindex in Zusammenhang zu bringen sind.

Knochenhistologie und Anämie:

Boxer (22) fand eine deutliche Korrelation zwischen Anämiezeichen und Schwere des p HPT. Im eigenen Patientenkollektiv konnte nur eine leichte Verstärkung der Anämie mit steigendem Osteoklastenindex und abnehmendem Knochenvolumen festgehalten werden.

Allerdings besteht in diesen Fällen nicht nur die stärkste Markreduktion, sondern auch der höchste Anteil an Gastro - duodenalulcera, so daß die Möglichkeit besteht, daß auch

okkulte Blutungen für die Überwiegend leichte Anämie verantwortlich zu machen sind. Eine Leukopenie oder Thrombopenie fand sich in keinem untersuchten Fall.

Zwar hat eine negative Biopsie keinen ausschließenden Wert (150, 109), aber der diagnostische Beitrag der Knochenmarkshistologie gilt durch die von verschiedenen Autoren (109, 150, 186, 198, 200) gewonnenen Ergebnisse als erwiesen, gerade auch im Vergleich mit anderen klinischen Methoden (37, 49, 68, 73, 160, 188, 189, 207).

So waren im eigenen Patientengut 31% der histologischen Diagnosen eindeutig, der Rest mit einem p HPT vereinbar. In 22% lag durch röntgenologische Befunde und/oder Untersuchungen der Blutchemie ein gesicherter p HPT vor, in 78% lediglich der Verdacht, da sicher die differentialdiagnostische Breite von Hypercalcämie, Hypophosphatämie oder diffusen oder herdförmigen röntgenologischen Veränderungen größer ist als die von uns überprüften histologisch - morphologischen Kriterien.

In diesen 78% konnte durch die Knochenhistologie ein klinischer Verdacht oder die differentialdiagnostische Erwägung eines p HPT bestätigt oder ergänzt werden. In 3% wurde durch die Beckenkammhistologie die Erstdiagnose p HPT gestellt. In den restlichen 19% konnten die führenden diagnostischen Überlegungen wie Malignome mit Knochenmetastasen, Plasmozytom, Morbus Paget, Milch-Alkali-Syndrom oder Morbus Boeck ausgeschlossen oder nicht bestätigt werden.

F) Zusammenfassung

Unter den Knochenmarksbiopsien bei Kranken mit biochemisch und/oder durch histologische Untersuchung der Epithelkörperchen gesichertem primärem Hyperparathyreoidismus wurden 139 Fälle ausgewählt, bei denen ausreichende anamnestiche, klinische und histologische Angaben vorhanden waren.

Darunter waren 37,5% männliche und 62,5% weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 50,6 Jahren. Die Altersgrenzen waren 20 bzw. 87 Jahre. Zwischen den ersten Krankheitsercheinungen und der Knochenmarksbiopsie lagen zwischen 3 und 80 Monate, im Mittel 22 Monate.

Bei 58% der Fälle wurde die Knochenbiopsie stets vor Exploration der Epithelkörperchen durchgeführt, in 3% nach der Epithelkörperchenoperation und bei 39% lagen keine Angaben vor.

In 78,1% konnten klinische Verdachtsdiagnosen mittels der Knochenhistologie gesichert werden. Darüber hinaus ließ eine knochenbiopsische Untersuchung in 36% der Fälle mit negativen Skelettröntgenbefunden bereits typische Knochenveränderungen erkennen. In 3% unserer Fälle wurde die Erstdiagnose mittels Beckenkammhistologie gestellt.

Zu Beginn der Erkrankung waren als Leitsymptome für die Verdachtsdiagnose p HPT ausschlaggebend zu 14% der Fälle gastrointestinale Beschwerden, in 11% renale Symptome, in 12% psychisch-neurologische Veränderungen, in 25% Skelettbeteiligung und in nur 19% biochemische Veränderungen.

Zum Zeitpunkt der Myelotomie überwogen in 53% der Fälle die biochemischen Veränderungen, bei 14% standen Skelettbeteiligung im Vordergrund, bei 7% gastro-intestinale Beschwerden, bei 7% psychisch-neurologische Veränderungen und bei 4% eine renale Symptomatik.

Das histologische Bild im Gesamtkollektiv war geprägt durch eine unterschiedlich starke endostale bzw. herdförmige, im Mark meist von den Regionen neben den Gefäßen ausgehende, oft den gesamten Markraum erfüllende Faservermehrung, Spongiosaumbau durch gesteigerte osteozytäre und/oder

osteoklastäre Osteolyse, Osteoblastenvermehrung, Osteoidzunahme und teilweise eine Vermehrung der Marksinus. Im Gesamtkollektiv wie auch in allen Untergruppen errechnete sich eine enge, negative Korrelation zwischen Knochenvolumen und Faserdichte, von beidem keine zur Osteoklastenaktivität. Osteozytäre Osteolyse ebenso wie Aktivierung perivaskulärer Zellelemente erschien stets beteiligt.

Das Zellmark, wie auch das Fettmark wurde auf oft insel-förmige, hinsichtlich Myelopoese scheinbar ungestörte Areale zurückgedrängt; eine hohe negative Korrelation zeigten Fett- und Zellmark zu Faservolumen, Osteoblastenindex, Osteoklastenindex und Howship'schen Lakunen.

Das Osteoidvolumen nahm zu mit der Menge an Faservolumen und Geflechtknochen. Das Faservolumen seinerseits wies eine deutlich positive Korrelation auf zu Howship'schen Lakunen, Osteoblasten- und Osteoklastenindex.

Der Vergleich bioptischer Strukturmerkmale und biochemischer Befunde ergab folgendes:

Allein erhöhte Werte der alkalischen Serumphosphatase stehen in statistischer Beziehung zu abnehmendem Knochenvolumen, zu steigendem Osteoklasten - bzw. Osteoblastenindex, erhöhtem Osteoidvolumen, zunehmendem fibrinösem Markumbau und vermehrten Howship'schen Lakunen.

Bei einem Vergleich der Beckenkammbiopsiebefunde von 90 Patienten mit typischen Veränderungen der Serum- und Urinwerte von Calcium und Phosphat und von 40 Patienten mit Normalwerten dieser Parameter ergab sich kein Unterschied. Mit steigendem Osteoklastenindex nimmt die Zahl von Patienten mit Nephrolithiasis ab.

63% nierensteinfreie Patienten mit einem Knochenvolumen von über 24% stehen 42% Nierensteinträgern mit einem Knochen-volumen von < 24% gegenüber.

Knochenhistologisch - wie auch radiologisch - lassen sich keine derart ausgeprägten Unterschiede hinsichtlich Faserdichte, Osteoidvolumen, osteoklastärer und osteozytärer Osteolyse oder Osteoblastenindex festhalten, um von rein renalen oder rein ossären Formen des p HPT zu sprechen.

Ähnlich zu beurteilen waren die eben genannten, Mark -

alterationen fassenden Parameter bei 90 Patienten mit Hypercalcämie und 40 normocalcämischen Fällen. Röntgenologisch zeigten beide in 1/3 der Fälle Osteolysezeichen im Stamm- und Extremitätenskelett; erstere allerdings eine 2-fach höhere Ulcus- und Pankreatitishäufigkeit.

Ulcus- und Pankreatitiskranke hatten röntgenologisch in lediglich 20% Stamm- oder Extremitätenosteolysen.

50% aller Ulcusträger und 1/3 der Pankreaskranken hatten Nierensteine.

Zwar ist eine geringe Zunahme der Ulcushäufigkeit im Magen- und Darmbereich bei steigendem Osteoklastenanstieg zu beobachten, dennoch bleibt festzuhalten, daß Ulcus oder Pankreatitis eher abhängen von biochemischen Veränderungen, nicht aber direkt mit dem histologischen Bild im Beckenkamm korrelieren.

Zwischen Knochenbiopsiebefunden bei Epithelkörperchenadenom einerseits und Epithelkörperchenhyperplasie andererseits bestanden folgende Zusammenhänge:

Vor allem großzellig helle und kleinzellig helle Adenome rufen im Knochenmark die deutlichsten Läsionen hervor. Ihr Auftreten ist eng verknüpft mit abnehmendem Knochen- und steigendem Osteoklastenindex als Ausdruck der osteoklastären Osteolyseaktivität.

Bei den Hyperplasiepatienten ist der Beckenkambefund unabhängig von der histologischen Struktur der befallenen Epithelkörperchen.

Hyperplasiepatienten lassen Überwiegend von Osteoblasten ausgehende Faserbildung erkennen, wohingegen bei Adenompatienten eher das perivaskuläre Bindegewebe für die Faser- vermehrung ausschlaggebend ist.

Endostale Sinus und arterielle Gefäße treten bei Adenomträgern gegenüber den Hyperplasiepatienten verstärkt auf. Adenompatienten zeigten in 90%, Hyperplasiepatienten in lediglich 10% eine erhöhte osteozytäre Osteolyse.

Hypercalcämie, Hypophosphatämie, Urinspiegel von Calcium und Phosphat hatten bei Hyperplasiefällen wie Adenomträgern gleiches Ausmaß.

Hyperplasiefälle wiesen in 25%, Adenompatienten in 50-80%

radiologische Zeichen osteolytischer Aktivität in Stamm und Extremitäten auf.

Das bekannte radiologische Bild der Ostitis fibrosa generalisata entsteht durch osteozytäre und osteoklastäre Osteolyse, die sich in der Histobiopsie am Beckenkamm auch bereits in radiologisch unsignifikanten Fällen zu erkennen gibt.

Mit diesen Osteolysen sind Markveränderungen verbunden, die Beziehungen zur Art der Epithelkörperchenstörung aufwiesen.

Die Knochenbiopsie zeigt, daß die historische Trennung von Hyperparathyreoidismus mit vorwiegend nephrologischer oder osteologischer Symptomatologie nicht aufrecht erhalten werden kann.

Das Ausmaß der Osteodystrophia fibrosa generalisata zeigt keine Beziehung zu Veränderungen der Blutcalcium - oder - phosphatwerte oder zu klinischen Symptomen.

G. Literaturverzeichnis

1. ADIE, R., TAYLOR, S.,
The surgery of hyperparathyroidism.
Med. J. Aust., 1, 688 - 693, 1973.
2. ALBRIGHT, F., AUB, J.C., BAUER, W.,
Hyperparathyroidism.
J A M A 102, 1276 - 1278, 1934.
3. ALBRIGHT, F., BLOMBERG, E., CASTLEMAN, B., CHURCHILL, E.B.
Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of
all parathyroid glands rather than an adenoma of one.
Clinical studies on three such cases.
Arch. Intern. Med., 54, 315 - 329, 1934.
4. ALBRIGHT, F., REIFFENSTEIN, E.C.,
The parathyroid glands and metabolic bone diseases.
Williams and Wilkins, Baltimore, 1948.
5. ARINKIN, J., Die intravitale Untersuchungsmethodik
des Knochenmarks.
Folia haemat. (Lpz.), 38, 233 - 251, 1929.
6. ASKANAZY, M., Beiträge zur Knochenpathologie.
In: Chemische und medicinische Untersuchungen (Festschrift f. M. Jaffé).
F. Vieweg + Sohn, Braunschweig, 1901.
7. AURBACH, G.D., Hyperparathyroidism.
In: Beeson, P.B., MacDermontt, W. (eds)
Textbook of Medicine ed 14,
W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1808 - 1832, 1975.
8. BAND, C.A., Morphologie et structure inframicroscopique des ostéocytes.
Acta anat., 51, 209 - 212, 1962.
9. BAND, C.A., Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte.
Clin. Orthop., 56, 227 - 234, 1968.
10. BARER, M., JOWSEY, J., Bone formation and resorption in normal human rib.
Clin. Orthop., 52, 241 - 247, 1967.
11. BARGMANN, W., Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Thieme - Verlag, stuttgart, 1967.
12. BARTHELHEIMER, H., SCHMITT - ROHDE, J.M.,
Die Biopsie des Knochens als differentialdiagnostische klinische Methode.
Klin. Wschr., 35, 429 - 433, 1957.

13. BARTSCH, G., FRICK, J., HUBER, P., Der primäre Hyperparathyreoidismus. Klinik und Therapie.
Mchn. Med. Wschr., 17, 116 - 119, 1974.
14. BAY, V., KUHLENCORDT, F., SCHNEIDER, C., SEEMANN, N., ZUKSCHWERDT, L., Neue diagnostische, pathophysiologische und operativ - technische Probleme der Chirurgie der Epithelkörperchen.
Langenbecks Arch. klin. Chir., 319, 202 - 206, 1967.
15. BERG, G., Histologische Labortechnik.
Lehmanns - Verlag, München, 1972.
16. BIEDERMANN, F., WINIKER - BLANCK, E., Riesenzellgeschwulst des Unterkiefers als erstes Symptom eines primären Hyperparathyreoidismus.
Fortschr. Röntgenstrahlen, 112, 117 - 119, 1970.
17. BINSWANGER, U., FISCHER, J.A., MERZ, W., SCHENK, R., MAYER, G., UEHLINGER, E., Thyreocalcitonin und primärer Hyperparathyreoidismus. Analyse knochenbiotischer Befunde.
14. Symposium d. dtsh. Gesellsch. f. Endokrinologie. Springer - Verlag, Berlin, 1968.
18. BJERNULF, A., HALL, K., SJÜRGEN, J., WERNER, J., Primary hyperparathyroidism in children.
Acta Paediat. Scand., 59, 249 - 254, 1970.
19. BORDIER, P., MATRAJT, H., MIRAVET, L., HIOCO, D., Mesure histologique de la resorption osseuse dans l' osteoporose, etude preliminaire.
2 nd. Europ. Symp. Calcified Tissues, Liege, 1964.
20. BORDIER, P.J., TUN CHOT, S., Quantitative histology of metabolic bone disease.
Clin. Endocrin. Metabol., 1, 197 - 215, 1972.
21. BORDIER, P.J., TUN CHOT, S., HIOCO, D., Effects respectifs de la surcharge phosphoree orale et de la vitamine D₃ sur la mineralisation du tissu osteoide chez l'homme.
In: Phosphate et Metabolisme Phospho - Calcique, ed. Hioco, D., Sandoz, Paris, 80 - 88, 1971.
- 21a. BORDIER, P.J., BERBIR, N.N., QUEILLE, M.L., DE SEZE, S., Phosphate metabolism, hyperparathyroidism and skeletal remodelling in idiopathic hypercalciuria.
International Workshop, Phosphate metabolism, kidney and bone. Nouvelle Imprimerie Fournie, Toulouse, 1976.
22. BOXER, M., ELLMAN, L., GELLER, R., WANG, CHIU - AN, Anaemia in primary hyperparathyroidism.
Arch. Intern. Med., 137, 588 - 590, 1977.
23. BOROWY, Z.J., Primary hyperparathyroidism.
Canad. J. Surg., 12, 104 - 115, 1969.

24. GRABAND, H., COCKSHOT, W.P., EVANS, K.T.,
Die röntgendiagnostische Bedeutung der Lamina dura
des Zahnes.
Fortschr. Röntgenstr., 102, 447 - 452, 1965.
25. GRADSHAW, H.H., An attempt to tell the clinical story
of the parathyroid glands, especially in their hyper-
functioning states.
Medical Times, 94, 95 - 100, 1966.
26. BRUINING, H.A., Surgical treatment of hyperpara-
thyroidism.
Medical Series nr. 219, 1971.
27. BURKHARDT, R., Die Myelotomie.
Blut, 2, 267 - 274, 1956.
28. BURKHARDT, R., Präparative Voraussetzung zur klinischen
Histologie des menschlichen Knochenmarks.
1. Mitteilung: Blut, 13, 337 - 342, 1966.
2. Mitteilung: Blut, 14, 30 - 36, 1966.
29. BURKHARDT, R., Farbatlas der klinischen Histo -
Pathologie vom Knochenmark.
Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1970.
30. BURKHARDT, R., Fortschritte auf dem Gebiet der meta-
bolischen Osteopathien - Diagnostischer Stellenwert
der Knochenbiopsie.
Vortrag, München, 1977.
31. BUSER, U., LAUFFENBURGER, Th., WACKER, H.R.,
HAGMAIER, V., RUTISHAUSER, G., HAAS, H.G.,
Normocalcemic nephrolithiasis and primary hyperpara-
thyroidism.
Helv. Chir. Acta, 45, 3, 263 - 266, 1978.
32. CANLURBE, P., LAGRUE, G., BADER, J.C.,
Parathyroid adenoma in children treated surgically.
Ann. Pediatr., Paris, 16, 573 - 580, 1969.
33. CASTLEMAN, B., Mc NEELY, B.U., Weekly Clinico-
pathological Exercises. Case records of the
Massachusetts General Hospital. Case 19,
The New England Journal of Medicine, 282, 18,
1028 - 1039, 1970.
34. CASTLEMAN, B., SCHANTZ, A., ROTH, S.I.,
Parathyroid hyperplasia in primary hyperpara -
thyroidism. Cancer, 38, 4, 1668 - 1675, 1976.
35. CAUSTON, A., CHORLTON, B., ROSE, G.A.,
An improved assay for parathyroid hormone, observing
the rise of serum calcium in thyro-parathyroidectomised
rats.
J. Endocrinol. 33, 1 - 6, 1965.
36. CHASE, L.R., FEDAK, S.A., AURBACH, G.D.,
Activation of skeletal adenyl cyclase by parathyroid
hormone in vitro.
Endocrinology, 84, 761 - 765, 1969.

37. CHIGOT, P.-L., FICAT, C., La main hyperparathyroïdienne.
Etude radiologique.
Rev. Chir. Orthopedique, 59, 309 - 319, 1973.
38. CHRISTENSSON, T., HELLSTRÖM, K., WENGLE, B.,
Clinical and laboratory findings in subjects with
hypercalcaemia.
Acta Med. Scand., 200, 355 - 361, 1976.
39. COLLIP, B., Darstellung und Auswertung des Hormons
der Nebenschilddrüsen.
In: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.
Hrsg. Abderhalden, Abtlg. V, Bd. 3b,
Urban + Schwarzenberg, Berlin - Wien, 1928.
40. COOPER, R.R., MILGRAM, J.W., ROBINSON, R.A.,
Morphology of the osteon.
J. Bone It. Surg. A 48, 1239 - 1271, 1966.
41. COPE, O., The story of hyperparathyroidism at the
Massachusetts General Hospital.
N. Engl. J. Med., 274, 1174 - 1182, 1966.
42. COPE, O., KEYNES, W.M., ROTH, S.J., CASTLEMAN, B.,
Primary chief cell hyperplasia of the parathyroid
glands - A new entity in the surgery of hyperparathy-
roidism.
Ann. Surg., 148, 375 - 388, 1958.
43. COSTEAS, A., WOODARD, H.Q., LAUGHLIN, J.S.,
Comparative kinetics of calcium and fluoride in
rabbit bone.
Radiat Res., 46, 317 - 333, 1971.
44. CZITOBER, H., KEMINGER, K., LECHNER, G., POKIESER, H.,
UMEK, H., ZAUNBAUER, W.,
Skelettveränderungen vor und nach Operation bei
primärem Hyperparathyreoidismus.
Fortschr. Röntgenstrahl., 115, 85 - 92, 1971.
45. DAMBACHER, M.A., et al., Der primäre Hyperparathyreo-
idismus.
Monatskurs ärztl. Fortbildung, 11, 446 - 453, 1970.
46. DAMBACHER, M.A., HAAS, H.G., Calcitonin - Neue
Forschungsergebnisse.
Med. Klin., 64, 496 - 499, 1969.
47. DELLING, G., Altersabhängige Skelettveränderungen.
Histomorphometrische Untersuchungen an der mensch-
lichen Beckenkammspongiosa.
Klin. Wschr., 52, 318 - 331, 1974.
48. DELLING, G., Endocrine Osteopathien. Veröffentlichun-
gen aus der Pathologie, 98,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1975.

- 48a. DELLING, G., SCHULZ, A., SEIFERT, G.,
Histomorphometric Analysis of Bone Changes in surgi-
cally Proven Primary Hyperparathyroidism and Nephro-
lithiasis - the importance of Bone biopsy in diagnosis.
Path. Res. Pract. 166, 90 - 100, 1979.
- 48b. DELLING, G., SCHULZ, A.,
Histomorphometrische und ultrastrukturelle Skelett-
veränderungen bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Therapiewoche, 20, 3646 - 3654, 1978.
49. DE NARDO, G.L., JACOBSON, S.J., RAVENTAS, A.,
85 Sr bone scan in neoplastic disease.
Semin. Nucl. Med., 2, 18 - 30, 1972.
50. DENT, C.E.,
Proc. roy. soc. Med., 52, 993 - 998, 1959.
51. DENT, C.E., HARTLAND, B.V., HICKS, J., SYKES, E.D.,
Lancet, 2, 336 - 342, 1961.
52. DENT, C.E., Some problems of hyperparathyroidism.
Brit. Med. J., 2, 1419 - 1495, 1962.
53. DENT, C.E., HUDSON, S.J.,
General softening of bone due to metabolic causes.
II. Radiologic changes associated with certain meta-
bolic bone diseases.
Brit. J. Radiol., 27, 65 - 86, 1954.
54. DIHLMANN, W., MÜLLER, G., Iliosacralveränderungen
als Frühsymptom des Hyperparathyreoidismus. Beitrag
zur Differentialdiagnose der Spondylitis ankylopoetica.
Fortschr. Röntgenstr. 111, 558 - 565, 1970.
55. DIHLMANN, W., MÜLLER, G., Sacroiliacalfunde beim
Hyperparathyreoidismus.
Radiologie, 13, 4, 160 - 163, 1973
56. DOYLE, F.H., Some quantitative radiological obser-
vations in primary and secondary hyperparathyroidism.
Brit. J. Radiol., 39, 161 - 167, 1966.
57. DRINGS, P., KEYSERLINGK, D.,
Gewinnung und Aufbereitung von Knochenmark.
In: Das Knochenmark, Hrsg., W. Queißler,
Thieme - Verlag, Stuttgart, 1978.
58. DYMLING, J.F., Calcium kinetics in osteopenia and
parathyroid disease.
Acta Med. Scand., Suppl. 408, 175, 6 - 63, 1964.
59. EDEIKEN, J., HODES, P.J., Roentgen diagnosis of
disease of bone.
Williams and Wilins, Baltimore, 1967.
60. EDER, M., Morphologische Untersuchungen über herd-
förmige Epithelkörperchenhyperplasien.
Virch. Arch. Path. Anat., 334, 301 - 323, 1961.

61. EGER, W., Epithelkörperchen und generalisierte Knochen-
erkrankungen.
Fischer - Verlag, Jena, 1947.
62. EGER, W., Der experimentelle Hyperparathyreoidismus.
J.F. Bergmann, München, 1956.
63. EISENBERG, E., GOTH, F.A., Normocalcaemic hyperpara-
thyroidism culminating in hypercalcaemic crisis.
Arch. Int. Med., 22, 258 - 264, 1968.
64. ELLEGAST, H., Die malazischen, pseudomalazischen
und porotischen Erkrankungen des Skelettsystems.
Wien. Klin. Wschr., 70, 136 - 143, 1958.
65. ELLEGAST, H., Osteopathien. Sekundäre, systemisierte
Osteopathien bei endokrinen und metabolischen Störungen.
In: Handbuch der medizinischen Radiologie VII, 1,
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg,
303 - 339, 1963.
66. ELLIS, H.A., PEART, K.M., Azotemic renal osteodystro-
phy: A quantitative study on iliac bone.
J. Clin. Pathol., 26, 83 - 91, 1973.
67. ENGEL, G., Über einen Fall cystoider Entartung des
gesamten Skeletts.
Med. Diss. Gießen, 1864.
68. EPKER, B.N., FRUST, H.M., A parabolic index: a pro-
posed index of the degree of osteoporosis in ribs.
J. Geront., 19, 469 - 471, 1964.
69. ERDHEIM, J., Tetania parathyreopriva.
Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und
Chirurgie, 16, 632 - 744, 1906.
70. ERDHEIM, J., Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalacie.
Sitzungsb. K. Akad. Wissenschaft., Math. - naturw.
Klasse, 116, Sect. 3, 311 - 319, 1907.
71. ESSELSTYN, C.B., LEVIN, H.S., EVERSMA, J.J.,
SCHUMACHER, O.P., SKILLERN, P.G., Reappraisal of
parathyroid pathology in hyperparathyroidism.
Surg. Clin. of North America, 54, 2, 443 - 447, 1974.
72. EUGENIDIS, N., OLAH, A.J., HAAS, H.G., Osteo -
sclerosis in hyperparathyroidism.
Radiology, 105, 265 - 275, 1972.
73. EVENS, R.G., ASHBURN, W., BARTTER, F.C.,
Strontium 85 - scanning of a "brown tumour" in a
patient with parathyroid carcinoma.
Br. J. Radiol., 42, 224 - 225, 1969.
74. FISHER, J.A., et al., Normocalcämic secondary hyper-
parathyroidism and malabsorption.
Acta Helv. Med., 35, 30 - 42, 1969/1970.

75. FURIEP, R., Über das ganze Knochensystem verbreitete Hydatidenbildung. 1838.
76. FORLAND, M., STRANDJORD, N.M., PALOYAN, E., CUX, A., Bone density studies in primary hyperparathyroidism. Arch. Intern. Med., 122, 236 - 240, 1968.
77. FRAME, B., FOROUZANFAR, F., PATTON, R.B., Normocalcemic primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa. Ann. Intern. Med., 73, 253 - 257, 1970.
78. FRAME, B., HEINZE, E.G., BLOCK, M.A., MANSON, G.A., Myopathie in primary hyperparathyroidism. Ann. Intern. Med., 68, 1022 - 1027, 1968.
79. FRASLER, R., HARRISON, M., IBBERTSON, K., The rate of calcium turnover in bone. N. J. Med., 29, 85 - 111, 1960.
80. FRIEDMANN, E.W., SCHWARTZ, A.E., SPIRO, R.H., Changing patterns in hyperparathyroidism. Surgery, Gynecology and Obstetrics, 137, 941 - 944, 1973.
81. FROST, H.M., Presence of microscopic cracks in vivo in bone. H. F. H. Med. Bull., 8, 25 - 35, 1960.
82. FROST, H.M., Microscopy: depth of focus, optical sectioning and integrating eyepiece measurement. H. F. H. Med. Bull., 10, 247 - 285, 1962.
83. FROST, H.M., Bone remodelling dynamics. Thomas, Springfield, 1963.
84. FROST, H.M., Bone dynamics in osteoporosis and osteomalacia. Thomas, Springfield, 1966.
- 84a. FROST, H.M., MEUNIER, P.J., Histomorphometry of trabecular bone. 2nd Workshop on bone Morphometry, Ed.: P. Meunier. Societe de la Nouvelle Imprimerie Fournie, Toulouse 1977.
85. GARNER, A., BALL, J., Quantitative observations on mineralized and unmineralized bone in chronic renal azotemia and intestinal malabsorption syndrome. J. Path. Bact., 91, 545 - 561, 1966.
86. GENANT, H.K., BARON, J.M., STRAUS, F.H., PALOYAN, E., JOWSEY, J., Osteosclerosis in primary hyperparathyroidism. Am. J. of Med., 59, 104 - 113, 1975.
87. GENANT, H.K., HECK, L.L., LANZL, L.H., ROSSMANN, K., HORST, J.V., PALOYAN, E., Primary hyperparathyroidism. Radiology, 109, 3, 513 - 524, 1973.
88. GUTMAN, A.B., PARSONS, W.B., Hyperparathyroidism simulating or associated with Paget's disease. Ann. Int. Med., 12, 13 - 17, 1938.

89. GRYFE, C.J., Bone loss in primary hyperparathyroidism.
J C M A, 109, 15, 479 - 482, 1973.
90. HAAS, H.G., Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus.
Dtsch. Med. Wschr., 33, 1455 - 1456, 1966.
91. HAAS, H.G., Knochenstoffwechsel und Parathyreoidea-Erkrankungen. Thieme - Verlag, Stuttgart, 1966.
92. HARRIS, H., HEANEY, R.P., Skeletal renewal and metabolic bone disease. Little and Brown, Boston, 1969.
- 92a. HANCOX, N.M., The Osteoclast. In the biochemistry and Physiology of bone. 2 nd Edition. Editor Geoffrey H. Bourne
Acad. Press. New York, S. Francisco, London, 1972.
93. HEATH, D.A., WILLS, M.R., Normocalcaemic primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa.
Postgrad. Med. J., 47, 554, 815 - 817, 1971.
94. HELLSTRÖM, J., Hyperparathyroidism and ostitis fibrosa generalisata.
Acta Chir. Scand., 69, 237 - 249, 1931.
95. HELLSTRÖM, J., IVEMARK, B.I., Primary hyperparathyroidism.
Acta Chir. Scand. Suppl., 294, 118 - 127, 1964.
96. HENNIG, A., Kritische Betrachtungen zur Volumen-und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
Zeiss - Werkzeitschrift, 6, 78 - 86, 1958.
97. HEUCK, F., Radiologische Befunde bei primären und sekundären Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse.
In: Nebenschilddrüse und endokrine Regulationen des Calciumstoffwechsels.
Hrsg: J. Kracht, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968.
98. HEUCK, F., Mikroradiographische Untersuchungen der Mineralisation des gesunden und kranken Knochens.
Radiologie, 9, 142 - 147, 1969.
99. HEUCK, F., Die radiologische Erfassung des Mineralgehaltes des Knochens.
In: Handbuch der klinischen Radiologie IV/1,
106 - 295, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg - New York, 1970.
100. HEUCK, F., BABO, H. von, Röntgenbefunde bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Radiologie, 14, 206 - 224, 1974.
101. HEY, D., SEIM, K., Primärer Hyperparathyreoidismus im Kindesalter.
Klin. Pädiat., 184, 200 - 212, 1972.

102. HODGKINSON, A., Asymptomatic hyperparathyroidism.
Lancet, 2, 49 - 51, 1971.
103. HÜLZEL, D., ÜBERLA, K., Grundsätze der Versuchs-
planung.
In: Methoden der klinischen Pharmakologie, Kuemmerle, H.-P.,
Urban und Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore,
37 - 58, 1978.
104. HOLMES, F.C., MORTON, D.L., KETCHAM, A.S.,
Parathyroid carcinoma. A collective review.
Ann. Surg., 169, 631 - 640, 1969.
105. HUNTER, D., Hyperparathyroidism: Generalized oste-
itis fibrosa.
Br. J. Surg., 19, 203 - 284, 1931.
106. IBSEN, K.H., URIST, M.R., The biochemistry and the
physiology of the tetracyclines: with special reference
to mineralized tissues.
Clin. Orthop., 32, 143 - 154, 1964.
107. JAFFE, H.L., Metabolic, degenerative and inflam-
matory diseases of bones and joints.
Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien,
1972.
108. JOHNSON, L.C., The kinetics of skeletal remodeling
in structural organization of the skeleton.
Birth Defects Original Article Series, 11, 66 - 71,
1966.
109. JOWSEY, J., KELLY, P.J., RIGGS, B.L., BIANCO, A.J.,
SCHULZ, D.A., GEROSHUN - COHEN, J.,
Quantitative microradiographic studies of normal
and osteoporotic bone.
J. Bone, Jt. Surg. 47, 785 - 807, 1965.
110. JOWSEY, J., MASSRY, S.G., COBURN, I., KLEEMAN, C.R.,
Microradiographic studies of bone in renal osteo-
dystrophy.
Arch. Intern. Med., 124, 539 - 543, 1969.
111. KATZ, A.I., HAMPERS, C.L., MERRILL, J.P.,
Secondary hyperparathyroidism and renal osteo-
dystrophy in chronic renal failure.
Medicina, 48, 333 - 341, 1969.
112. KAY, S., HUME, D.M., Carcinoma of the parathyroid
gland.
Arch. Path., 96, 316 - 319, 1973.
113. KEATING, F.R., Diagnosis of primary hyperpara-
thyroidism: Clinical and laboratory aspects.
J. A. M. A., 178, 547 - 555, 1962.

114. KLEEREKOPER, M., INGHAM, J.P., McCarthy, S.W., POSEN, S., Parathyroid hormone assay in primary hyperparathyroidism. Experiences with a radio-immunassay based on commercially available reagents. Clin. Chem., 20, 3, 369 - 375, 1974.
115. KÜPCKE, W., ÜBERLA, K., Dokumentation und Datenverarbeitung. Medizinische Dokumentation für klinische Studien.
In: Methoden der klinischen Pharmakologie, Kuemmerle, H.-P., Urban und Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore, 83 - 99, 1978.
116. KREMPIEN, B., GEIGER, G., RITZ, E., Hardness of bone in various ages and diseases.
9th Europ. Symp. Calc. Tiss., Baden - Wien, 1972.
Facta - Publikation, Wien, 1973.
117. KRUSE, H.-P., Die primäre Osteoporose und ihre Pathogenese. 1978.
118. KRUSE, H.-P., KUHLENCORDT, F., WIENERS, H., Vergleichende Untersuchung histologischer, mikroradiographischer und röntgenologischer Skelettbefunde beim primären Hyperparathyreoidismus.
Radiologie, 13, 4, 155 - 199, 1973.
119. KUHLENCORDT, F., Erkrankungen der Nebenschilddrüsen.
In: Lehrbuch der inneren Medizin, Gross, R., Schölmerich, P.
Schattauer - Verlag, Stuttgart - New York, 653 - 663, 1973.
120. LÄMMLE, B.J., HEER, K., FERSTL, A., HAAS, H.G., Hyperparathyreoidismus: Quantitative Erfassung der spezifischen Skelettveränderungen im Röntgenbild der Hand.
Schweiz. Med. Wschr., 107, 365 - 372, 1977.
121. LEIBER, B., OLBRICH, G., Wörterbuch der klinischen Syndrome.
Urban und Schwarzenberg, 511 - 512, 1963.
122. LIEVRE, J.A., CAMUS, J.P., MAY, V., BENICHON, C., GUILLIEN, P., JOUBLIN, M., VITALE, C., Etude sur 30 cas récents d'hyperparathyroïdisme.
Rev. Rhum., 38, 163 - 171, 1971.
123. LINDENFELSER, R., HAUBERT, P., KRÖNERT, W., Der spongiöse Knochen bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Zbl. allg. Path., 117, 606 - 609, 1971.
124. LINDENFELSER, R., SCHOENMACKERS, J., HAUBERT, P., KRÖNERT, W., Der spongiöse Knochen beim primären Hyperparathyreoidismus.
Virch. Arch. Abt. B. Zellpath., 9, 333 - 342, 1971.

125. LLUYD, H.M., Primary hyperparathyroidism: An analysis of the role of the parathyroid tumor.
Medicine, Baltimore, 47, 53 - 57, 1968.
126. LJUNGHALL, S., HEDSTRAND, H., HELLSING, K.,
WIBELL, L., Calcium, phosphate and albumin in serum.
Acta Med. Scand., 201, 23 - 30, 1977.
127. MANDL, F., Klinisches und Experimentelles zur Frage
der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa.
Arch. Klin. Chir., 143, 1 - 245, 1926.
128. MARESCH, R., Beiträge zur Kenntnis der Hyperplasien
und Tumoren der Epithelkörperchen.
Frankf. Zeitschr. Path., 19, 159 - 164, 1916.
129. MATHER, H.G., Hyperparathyroidism with normal serum
calcium.
Br. Med. J., 2, 424 - 430, 1953.
130. McLAREN, E.H., EPSTEIN, S., MILLNER, G.,
Unusual variants of hyperparathyroidism.
S. Afr. Med. J., 47, 611 - 615, 1973.
131. McLEAN, F.C., Epithelkörperchen und Knochengewebe.
In: Chemie und Stoffwechsel von Binde- und Knochen-
gewebe.
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg,
1956.
132. MEEMA, H.E., The combined use of morphometric and
microradioscopic methods in the diagnosis of meta-
bolic bone diseases.
Radiologe, 3, 111 - 116, 1973.
133. MEEMA, H.E., MEEMA, S., Cortical bone mineral den-
sity versus cortical thickness in the diagnosis
of osteoporosis. A roentgenologic densitometric
study.
J. Amer. Geriat. Soc., 17, 120 - 141, 1969.
134. MEEMA, H.E., MEEMA, S., Comparison of microradio-
scopic and morphometric findings in the hand bones
with densitometric findings in the proximal radius
in thyrotoxicosis and in renal osteodystrophy.
Invest. Rad., 7, 88 - 96, 1972.
135. MEEMA, H.E., RABINOVICH, S., MEEMA, S., LLOYD, G.J.,
OREOPOULOS, D.G., Improved radiological diagnosis
of azotemic osteodystrophy.
Radiology, 102, 1 - 10, 1972.
136. MELVIN, K.E.W., JOPLIN, G.F., FRASER, R.,
Normocalcaemic hyperparathyroidism.
Proc. Roy. Soc. Med., 61, 87 - 88, 1968.

137. MERZ, W.A., OLAH, A.J., SCHENK, R.K., DAMBACHER, M.A., GUNCAYA, J., HAAS, H.G., Bone remodelling in primary hyperparathyroidism. Preoperative and postoperative studies.
Israel J. Med., 7, 494 - 501, 1971.
138. MERZ, W.A., SCHENK, R.K., Quantitative structural analysis of human cancellous bone.
Acta Anat., Basel, 75, 54 - 66, 1970.
139. MEUNIER, P., BERNARD, J., VIGNON, G., The measurement of periosteocytic enlargement in primary and secondary hyperparathyroidism.
Israel J. Med. Sci., 7, 482 - 485, 1971.
140. MEUNIER, P., VIGNON, G., BERNARD, J., EDOUARD, C., COURPION, P., PORTE, J., La lecture quantitative de la biopsie osseuse, moyen de diagnostic et etude de 106 hyperparathyroidies primitives, secondaires et paraneoplasiques. Rev. Rhum., 39, 10, 635-644, 1972.
- 140a. MEUNIER, P., EDOUARD, C., RICHARD, D., LAURENT, J., Histomorphometry of osteoid tissue. The hyper - osteoidoses. 2 nd. Workshop on bone morphometry. Ed.: P. Meunier. Societe de la Nouvelle Imprimerie Fournie, Toulouse, 1977.
141. MILCH, R.A., RALL, D.P., TUBIE, J.E., Fluorescence of tetracycline antibiotics in bone.
J. Bone Jt. Surg., 40, 897 - 902, 1958.
142. MORGAN, D.B., FOURMAN, P., The diagnosis of osteomalacia and osteoporosis.
Brit. J. Hosp. Med., 4, 901 - 908, 1965.
143. MÜLLER, J., SCHENK, R.K., Knochenstruktur und Knochenumbau.
Melsunger med. Mitt., 40, 45 - 85, 1966.
144. MULDOWNY, F.F., et al., Ionised calcium levels in "normocalcaemic" hyperparathyroidism.
I. J. Med. Science, 142, 5, 223 - 229, 1973.
145. MURRAY, R.O., JACOBSON, H.G., The radiology of skeletal disorders.
Churchill and Livingstone, Edinburgh - London, 1971.
146. NICHOLS, G.JR., FLANAGAN, B., Normocalcaemic hyperparathyroidism.
Trans. Assoc. Am. Physicians, 80, 314 - 322, 1967.
147. Norris, E.H., The parathyroid adenoma.
Internat. Abstr. Surg., 84, I, 1947.
148. OLAH, A.J., Quantitative relations between osteoblasts and osteoid in primary hyperparathyroidism. Intestinal malabsorption and renal osteodystrophy. Virchow's Archiv, Abt.A, Path. Anat., 358, 301 - 312, 1973.

149. ULAH, A.J., Aussagemöglichkeiten der histologischen Knochenmorphometrie.
Internist, 16, 345 - 352, 1975.
150. ULAH, A.J., Bau und Funktion des Knochens:
Physiologische und pathologische Aspekte.
Therapiewoche 26, 6194 - 6210, 1976.
151. CARSON, J.A., REIT, B., ROBINSON, C.J.,
A bioassay for parathyroid hormone using Chicks.
Endocrinology, 92, 454 - 461, 1973.
152. PATERSON, C.R., WOODS, C.G., MORGAN, D.B.,
Osteoid in metabolic bone disease.
J. Path. Bact., 95, 449 - 456, 1969.
153. PAUMELS, F., Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1965.
154. PAUMELS, F., Über die Verteilung der Spongiosadichte im coxalen Femurende und ihre Bedeutung für die Lehre vom funktionellen Bau des Knochens.
Morph. Jb., 95, 35 - 54, 1954.
155. PAUMELS, F., Kritische Überprüfung der Roux'schen Abhandlung "Beschreibung und Erläuterung einer knöchernen Kniegelenksankylose".
Z. Anat. Entw. Gesch., 117, 528 - 552, 1954.
156. POLLACK, S., GOLDIN, R.R., COHEN, M.,
Parathyroid Carcinoma.
Arch. Intern. Med., 108, 583 - 587, 1961.
157. PUTTS, J.T., Disorders of parathyroid glands.
In: Wintrobe, M.M., Thorn, G.W., Adams, R.A., et al (eds).
Harrison's Principles of Internal Medicine ed. 7,
New York, Mc Graw - Hill Inc., 1974.
158. PUTTS, J.T., DEFTOS, L.J. Parathyroid hormone, thyreocalcitonin, vitamin D, bone and bone mineral metabolism.
In: Bondy, P.K., Rosenberg, L.E.(eds),
Duncan's Diseases of metabolism, ed. 7,
Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1974.
159. PRATELEY, S.K., POSEN, S., REEVE, T.S., Primary hyperparathyroidism: Experiences with 60 patients.
Med. J. Aust., 1, 421 - 433, 1973.
160. PUGH, D.G., Subperiosteal resorption bone. Roentgenologic manifestations of primary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy.
Amer. J. Roentgenol., 86, 577 - 583, 1951.
161. PUGH, D.G., Roentgenologic diagnosis of hyperparathyroidism.
S. Clin. North America, 32, 1017 - 1024, 1952.

162. PURNELL, D.C., SMITH, L.H., SCHOLZ, D.A., ELVEBACK, L.R., ARNAUD, C.D., Primary hyperparathyroidism: A prospective clinical study.
Amer. J. Med., 50, 670 - 681, 1971.
163. RAAB, A., SELBMANN, H.K., SAVOD - Q: Interaktives Auswertungssystem für medizinische Massendaten.
Stat. Soft. Newsl., 3, 65 - 67, 1976.
164. RASMUSSEN, H., Parathyroid hormone. Nature and mechanism of action.
Amer. J. Med., 30, 112 - 117, 1961.
165. RASMUSSEN, H., Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols.
In: Williams, R.H. (ed), Textbook of Endocrinology (ed 5) Philadelphia, W.B. Saunders - Co., 1974.
166. RASMUSSEN, H., REIFENSTEIN, E.C. Jr., The parathyroid glands. In: Textbook of Endocrinology. R.H., Williams, W.B., Saunders (eds), Philadelphia, 1962.
167. RASMUSSEN, H., SZE, Y.L., YOUNG, R., Further studies on the isolation and characterization of parathyroid polypeptides.
J. Biol. Chem., 239, 2852 - 2857, 1964.
168. RECKLINGHAUSEN, F.D. von, Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Festschrift für R. Virchow, Berlin, 1891.
169. REISS, E., CANTERBURY, J.M., LGDAHL, R.H., Experience with a radioimmunoassay of parathyroid hormone in human sera.
Trans. Ass. Amer. Physicians, 81, 104 - 109, 1968.
170. RICH, C., The calcium metabolism of a patient with renal insufficiency before and after partial parathyroidectomy.
Metabolism, 6, 574 - 582, 1957.
171. RITZ, E., KUHN, H.M., KREMPIEN, B., HEUCK, F., MÜLLER, W., KERLE, W., ASCHERMANN, C., Röntgenologische Zeichen gestörten Calciumstoffwechsels bei Dialysepatienten.
Fortschr. Röntgenstr., 19, 194 - 202, 1973.
172. ROBERT, M., FILLASTRE, J.-P., DUBOIS, D., MALLET, E., L' Hyperparathyroïdie.
Sem. Hop., Paris, 49, no 7, 475 - 485, 1973.
173. ROOF, B.S., CARPENTER, B., FINK, D.J., GORDAN, G.S., Some thoughts on the nature of ectopic parathyroid hormones.
Amer. J. Med., 50, 686 - 693, 1971.
174. ROUX, W., Gesammelte Abhandlungen über die Entwicklungsmechanik der Organismen.
Bd. I + II, W. Engelmann, Leipzig, 1895.

175. WACHS, L., Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin - Heidelberg - New York, Springer-Verlag, 1969.
176. SANDRITTER, W., BENEKE, G., Allgemeine Pathologie.
F.K. Schattauer-Verlag, 1974.
177. SCHANTZ, A., CASTLEMAN, B., Parathyroid Carcinoma.
Cancer, 31, 3, 600 - 605, 1973.
178. SCHENK, R.K., Zur histologischen Verarbeitung von
unentkalkten Knochen.
Acta anat., 60, 3, 1965.
179. SCHENK, R.K., MERZ, W.A., MÜLLER, J.,
A quantitativ histological study on bone resorption
in human cancellous bone.
Acta anat., Basel, 74, 44 - 53, 1969.
180. SCHENK, R.K., OLAH, A.J., MERZ, W.A.,
Bone cell counts.
In: Clinical aspects of metabolic bone disease.
Hrsg. Frame, B., Parfitt, A.M., Duncan, H.,
Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
181. SEIFARTH, C., Die Sternumtrepanation, eine einfache
Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark
bei Lebenden.
Dtsch. med. Wschr., 49, 180 - 187, 1923.
182. SELBMANN, H.K., Zur interaktiven Auswertung
medizinischer Massendaten.
In: Alternativen medizinischen Datenverarbeitung.
Selbmann, H.K., Überla, K., Greiller, R., (Hrsg).
Springer-Verlag, Berlin-New York-Heidelberg, 1976.
183. SELBMANN, H.K., RAAB, A., SAVOD - Q - Benutzerhandbuch.
Technischer Bericht 3 des ISB, München, 1976.
184. SILINKOVA - MALKOVA, E., PAKOVSKY, V.,
Die Osteodystrophie bei der primären Hyperparathyreose.
Radiologie, 11, 111 - 118, 1971.
185. SLUYS, J. van der, SMEENK, D., HEUL, R.O. van der,
Quantitative measurements of in viva labelling of
bone from the iliac crest of 9 patients with hyper-
parathyroidism and of 11 controls.
1st Europ. Bone and Tooth Symp., Oxford, 1963.
186. STANBURY, S.W., Bony complications of renal disease.
In: Blackwell Scientific Publications, Oxford,
508 - 514, 1962.
187. STANBURY, S.W., Bone disease in uremia.
Amer. J. Med., 44, 714 - 724, 1968.

188. STEINBACH, H.L., GORDON, G.S., EISENBERG, E., CRANE, J.T., SILVERMAN, S., GOLDMAN, L., Primary hyperparathyroidism: A correlation of Roentgen, clinical and pathologic features. Amer. J. Roentgenol., 86, 329 - 343, 1961.
189. SY, M.W., Bone scan in primary hyperparathyroidism J. Nuc. Med., 15, 12, 1089 - 1091, 1974.
190. TEMPLETON, A.W., JACONETTE, J.R., ORMOND, R.S., Localized osteosclerosis in hyperparathyroidism. Radiology, 78, 955 - 958, 1962.
191. THIELE, J., RIES, P., GEORGII, A., Spezielle und funktionelle Pathomorphologie der Epithelkörperchen in einem unausgewählten Obduktionsgut. Virch. Arch. Path. Anat. und Histol., 367, 195 - 208, 1975.
192. THURN, P., BÜCHELER, E., Einführung in die Röntgen-diagnostik. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1977.
193. TISHLER, J.M.A., Primary hyperparathyroidism. J. canad. Ass. Radiol., 18, 283 - 288, 1967.
194. TURANO, L., Moderne Aspekte des primären Hyperparathyreoidismus. Strahlentherapie, 131, 161 - 166, 1966.
195. UEHLINGER, E., Pathogenese des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteomalazie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 62, 368 - 403, 1956.
196. VAIL, A.D., COLLIER, F.C., The parathyroid glands: clinopathologic correlation of parathyroid disease as found in 200 unselected autopsies. Missouri Med., 64, 234 - 238, 1967.
197. VAZQUEZ, M.C., Nephrocalcinosis and hypertension in juvenile primary hyperparathyroidism. Am. J. Dis. Child, 125, 103 - 106, 1973.
198. VILLANUEVA, A.R., SEDLIN, E.D., FROST, M.M., Variations in osteoblastic activity with age by the osteoidseam index. Anat. Rec., 146, 209 - 213, 1963.
199. WAGNER, H., Präsenile Osteoporose. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1965.

200. MEGMANN, A., Die Alters- und Geschlechtsunterschiede des Knochenanbaus in Rippenkortikalis und Beckenkammpongiosa.
Acta anat., 84, 572 - 583, 1973.
201. MERNLY, M., Der primäre Hyperparathyreoidismus.
In: Labhart, A., Klinik der inneren Sekretion.
Springer-Verlag, 1960.
202. WILDE, C.D., JAWORSKI, Z.F., VILLANUEVA, A.R., FROST, H.M., Quantitative histological measurements of bone turnover in primary hyperparathyroidism.
Calc. Tiss. Res., 12, 137 - 142, 1973.
203. MILLS, M.R., PAK, C.Y.C., HAMMOND, W.G., et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism.
Am. J. Med., 47, 384 - 391, 1969.
204. WILSON, R.V., RAMSER, J.R., FROST, H.M., Thickness of osteoid seams in some diseases of man.
Clin. Orthop., 49, 119 - 124, 1966.
205. WOODS, G.G., MURGAN, D.B., PATERSON, C.R., GOSS - MANN, H.H., Measurements of osteoid in bone biopsy.
J. Path. Bact., 95, 441 - 447, 1968.
206. YENDT, E.R., GAGNE, R.J.A., Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalcuric females with normal or borderline serum calcium.
Can. Med. Assoc. J., 98, 331 - 336, 1968.
207. ZUM WINKEL, K., Nuklearmedizin.
Springer-Verlag, 1975.
208. ZUM WINKEL, K., LANGE, K., HERMANN, H.J., Nuklearmedizinische Notfalldiagnostik in der Nephrologie und Urologie.
Jahrestag Ges. Nuclearmed. München, 1974.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und sehr wertvollen Diskussionen.

Weiterhin schulde ich großen Dank Herrn Dr. R. Bartl für die konstruktive Beratung und Herrn P. Sandel für die Datenaufbereitung und die statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 13. Juni 1951 kam ich, Manfred Josef Bauer als erster Sohn der Eheleute Ludwig und Maria Bauer, geb. Sigl, in Bodenmais zur Welt.

Von 1957 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Neuötting, absolvierte die 5. Volksschulklasse in Altötting und trat 1962 in das Ruperti - Gymnasium in Mühldorf ein, wo ich 1971 das Abitur machte.

Im Wintersemester 1971 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität mit dem Studium der Physik. Im Wintersemester 1972 nahm ich das Studium der Humanmedizin auf.

Im gleichen Semester bestand ich das Vorphysikum und im Sommersemester 1974 das Physikum.

Im Sommersemester 1975 legte ich den ersten Teil, 1977 den zweiten Teil und schließlich 1978 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Am 8.12.1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Von Juni 1979 bis Ende 1980 arbeitete ich als Assistent am Path. Institut des Klinikums rechts der Isar. Zur Zeit bin ich am Neuropathologischen Institut der Universität Heidelberg tätig.

